

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 470**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011** **E 15158267 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018** **EP 2927224**

54 Título: **Antagonistas de receptores**

30 Prioridad:

14.10.2010 GB 201017345

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

11.02.2019

73 Titular/es:

**PROXIMAGEN, LLC (100.0%)
505 Highway 169 North Suite 850
Plymouth, MN 55441, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, GILES;
HIGGINBOTTOM, MICHAEL;
STEWART, ALISON;
PATIENT, LEE;
CARLEY, ALLISON;
SIMPSON, IAIN;
SAVORY, EDWARD;
OLIVER, KATHRYN y
COLE, ANDREW GRAHAM**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 699 470 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

Antagonistas de receptores

Introducción

5 La invención se refiere a compuestos que son antagonistas de CXCR4, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación, y a su uso en medicina, en particular para el tratamiento de afecciones que responden al antagonismo del receptor CXCR4, tales como el cáncer (incluyendo cánceres del sistema hematopoyético, tales como mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma), metástasis de cáncer, VIH/SIDA, neuropatía, neuropatía relacionada con el VIH, inflamación del cerebro, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y neovascularización retiniana, y a métodos para prevenir, tratar o mejorar estas afecciones. Esta invención se refiere además al uso de compuestos que son antagonistas de CXCR4 para usar en procedimientos de aféresis de citoblastos incluyendo, por ejemplo, promover la liberación y movilización de citoblastos, incluyendo hemocitoblastos y citoblastos no hematopoyéticos y citoblastos progenitores, antes de recolección.

Antecedentes de la invención

15 El CXCR4 es un receptor acoplado a proteína G cuyo ligando endógeno natural es la citoquina SDF-1 (factor derivado del estroma 1) o CXCL12. El CXCR4 se descubrió como un correceptor, con CD4, para la entrada de VIH-1 trópico para la línea de linfocitos T (X4) en linfocitos T. La manipulación del CXCR4 (en combinación con el factor estimulador de colonia de granulocitos (G-CSF)) ha demostrado mejorar el resultado de la movilización de hemocitoblastos (Broxmeyer et al., 2005) y de células progenitoras endoteliales (Pitchford et al., 2009). La interacción CXCR4-SDF-1 también es un regulador principal del tráfico de citoblastos cancerosos en el cuerpo humano (Crocker y Allan, 2008) y tiene una función clave en el avance y la metástasis de diferentes tipos de células de cáncer en órganos con expresión alta de SDF-1 (Zlotnik, 2008). En vista de estas importantes funciones biológicas mediadas por CXCR4, las moléculas pequeñas antagonistas del receptor CXCR4 son prometedoras como futuros productos terapéuticos para el trasplante de citoblastos y para el tratamiento de enfermedades tales como la retinopatía diabética, cáncer, VIH y SIDA.

Movilización de hemocitoblastos

Los hemocitoblastos o HSC se usan ampliamente en el tratamiento de cánceres del sistema hematopoyético, p. ej., el mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin. La movilización y recolección de HSC permite el uso de fármacos citotóxicos para matar las células tumorales en la médula ósea. Posteriormente, el sistema hematopoyético se puede reintroducir usando los citoblastos previamente recogidos.

Normalmente, los citoblastos y células progenitoras son atraídas y retenidas en la médula ósea por acción del SDF-1 generado localmente en el CXCR4 expresado por dichas células (véase, p. ej. Lapidot et al., 2005). Los citoblastos usados en trasplante se pueden movilizar de los donantes (trasplante alogénico) o pacientes (trasplante autólogo) después de 4 o 5 días de tratamiento con G-CSF. El G-CSF se usa en aproximadamente 70 por ciento de los trasplantes de hemocitoblastos (siendo el resto trasplantes de médula ósea y de cordón umbilical, Copelan, 2006) y actúa reduciendo la expresión de CXCR4 en los citoblastos y reduciendo los niveles de SDF-1 de la médula (Levesque et al., 2003). El éxito en dichos tratamientos se basa en el éxito del injerto de los citoblastos aislados. Si no se aíslan suficientes citoblastos ($<5 \times 10^6$ /kg) entonces no es probable que el injerto tenga éxito y el paciente no será tratado. Múltiples días de tratamiento con G-CSF puede producir solo suficiente rendimiento en aproximadamente 50% de los casos. Ahora se usa el antagonista de CXCR4 Mozobil para aumentar la eficacia de la movilización, produciendo una tasa de éxito aproximada de 90%. Los autores de la invención prevén que una sola administración del antagonista de CXCR4, con un retraso de la movilización de solo unas horas, generará suficientes citoblastos para el trasplante eficaz (Devine et al., 2008). Esperan que dichos citoblastos muestren mayor eficacia de injerto ya que no tendrán reducida la expresión de este receptor por el tratamiento con G-CSF.

Movilización de citoblastos no hematopoyéticos y células progenitoras

Se ha visto un aumento en el SDF-1 plasmático en una variedad de modelos incluyendo el infarto cardiaco (Kucia et al., 2004; Wojakowski et al., 2004), accidente cerebrovascular (Kucia et al., 2006), daño hepático (Hatch et al., 2002), daño renal (Togel et al., 2005), daño pancreático (Hess et al., 2003), fracturas óseas (Sata et al., 2005) y daño pulmonar (Gomperts et al., 2006). Se cree que el aumento de SDF-1 es producido por el daño tisular y que los gradientes de esta citoquina actúan para atraer citoblastos relevantes al sitio de la lesión. Esto sugiere una aplicación práctica de citoblastos terapéuticos para una amplia variedad de lesiones, las cuales son todas reguladas por la ruta de CXCR4/SDF-1. Es interesante que Pitchford et al. (2009) mostraron que diferentes factores de crecimiento (VEGF, GCSF) administrados con antagonistas de CXCR4 producían la movilización de diferentes poblaciones de citoblastos sugiriendo que se podían usar combinaciones adecuadas de factores para aislar citoblastos para reparar tejidos específicos.

VIH y dolor asociado con el VIH

Hay una relación conocida entre el CCR5 y el VIH (Alkhatib et al., 1996). Los receptores CXCR4 y CCR5 actúan como cofactores de entrada para la infección por el VIH. Brevemente, la unión de la proteína gp120 del VIH a CD4 en la superficie de linfocitos CD4+ o macrófagos, expone un dominio en la proteína gp120 que entonces también se une al receptor CCR5 o CXCR4, antes de la inserción vírica en la membrana plasmática. Se ha mostrado que los antagonistas de CXCR4 reducen la infectividad de las cepas X4 de los virus (Fransen et al., 2008), sugiriendo así que el uso de antagonistas de CXCR4 sería eficaz en tratamientos de la infección por el VIH, en especial en combinación con antagonistas de CCR5 tales como Maraviroc. La cepa X4 del VIH es la más patógena, y estas cepas tienden a predominar en las etapas finales de la infección cuando el dolor neuropático se convierte en un problema creciente para los pacientes. La neuropatía periférica dolorosa afecta a aproximadamente 50% de los pacientes de VIH. La proteína gp120 del VIH se une a CXCR4 y/o CCR5 que son expresados en células neuronales y gliales (Pardo et al, 2001; Oh et al., 2001), produciendo daño axonal periférico (Melli et al, 2006) e iniciando una cascada neurotóxica dirigida por citoquinas que implica células gliales e inmunitarias (Herzberg y Sagen, 2001; Milligan et al, 2000, 2001). La terapia antirretroviral altamente activa (HAART) también puede producir neuropatía dolorosa (Dalakas et al, 2001), pero se prevé que esta sea menos común al usar terapias mejoradas.

Por lo tanto, los autores de la invención esperan que antagonistas de CXCR4 muestren propiedades antivíricas tanto de potenciación de la cognición como de alivio del dolor neuropático, y se puedan administrar con otras terapias anti(retro)virales así como analgésicos tales como amitriptilina, duloxetina y opiáceos.

Dolor e inflamación

Puesto que en la penetración de la barrera hematoencefálica por leucocitos y monocitos también influye el receptor CXCR4, los autores de la invención esperan que formas de inflamación cerebral y neurodegeneración (Bachis et al., *J. Neuroscience*, 2006, 26, 6771) sean víricamente inducidas o no, sean tratables por terapia con antagonistas de CXCR4 (Kohler et al., 2008; McAndless et al., 2008). Igualmente, la expresión de CXCR4 en neuronas sensoriales primarias sugiere que los antagonistas de este receptor podrían actuar como analgésicos en el control del dolor (Oh et al., *J. Neurosci.* 2001, 21, 5027-35). Además, la potente acción quimiotáctica de SDF-1 en células inflamatorias (Gouwy et al., *Eur J Immunol.* 2011, 41, 963-73), sugiere que los antagonistas de CXCR4 podrían servir como productos terapéuticos antiinflamatorios.

Neovascularización retiniana

La neovascularización retiniana es una causa principal de ceguera en pacientes con diabetes y degeneración macular relacionada con la edad. El eje SDF-1/CXCR4 está fuertemente implicado en la neovascularización ocular y se ha sugerido como una diana para tratar la retinopatía diabética. El bloqueo del receptor CXCR4 previene el reclutamiento de células progenitoras endoteliales, esenciales para la formación de nuevos microvasos, que son parte de la patología de la retinopatía diabética (Lima e Silva et al., 2009). Se espera que los efectos de los antagonistas de CXCR4 sean aditivos con los de los anticuerpos para VEGF tales como Avastin. Por lo tanto, se espera que la administración tópica e intravítrea del antagonista de CXCR4 sea un tratamiento eficaz de la degeneración retiniana con la diabetes y el envejecimiento.

Cáncer y metástasis de cáncer

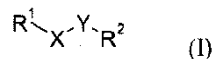
Varios tipos de cáncer (incluyendo de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma) expresan CXCR4, y el SDF-1 es altamente expresado en órganos internos que representan los destinos metastásicos principales de las correspondientes células cancerosas (para una revisión, véase Ben Baruch, 2008). CXCR4 y SDF-1 también están implicados en el mantenimiento de citoblastos cancerosos (Wang et al., 2006; Croker y Allan, 2008) y en la reaparición de tumores después de terapia de radiación. La función del eje SDF-1/CXCR4 en el cáncer y metástasis por citoblastos cancerosos se discute en Gelmini S et al., 2008. El bloqueo de CXCR4 previene tanto la vasculogénesis como la recaída de tumores glioblastoma multiformes (Kioi et al., 2010), después del tratamiento con radiación. Esta capacidad para inhibir la vasculogénesis derivada de tumor lleva a esperar que los antagonistas de CXCR4 sean eficaces cuando se administren con otros agentes antiangiogénicos incluyendo los que inhiben el VEGF (p. ej. avastin y aflibercept) e inhibidores de receptores de VEGF y PDGF tales como cediranib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, tivozanib, vatalanib, vandertanib, brivanib, dovitinib, motesanib, telatinib y axitinib (Bhargava y Robinson, *Curr Oncol Rep* (2011) 13:103-111). Otros agentes antiangiogénicos para usar junto con antagonistas de CXCR4 incluyen los que inhiben el EGF, angiopoyetinas, MMP-9, TNF, bFGF, CXCL8, HGF y TF (Nozawa et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 12493-12498, 2006; Murdoch et al., *Nature Reviews Cancer* 8, 618-631 2008). Por lo tanto, se espera que los antagonistas de CXCR4 sean útiles para prevenir la metástasis en tratamientos antiangiogénicos, así como en la protección y mantenimiento de citoblastos del cáncer, y en la sensibilización de tumores de radioterapia.

Breve descripción de la invención

Esta invención proporciona una clase de compuestos que son antagonistas del receptor CXCR4, y su uso en indicaciones que responden al antagonismo del receptor CXCR4 como los mencionados antes.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

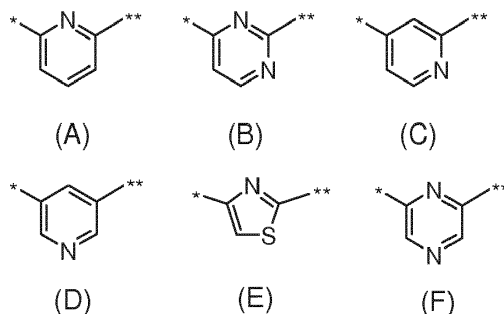


5 en donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciano, -COR³, -CONR³R⁴ y heteroarilo, en donde

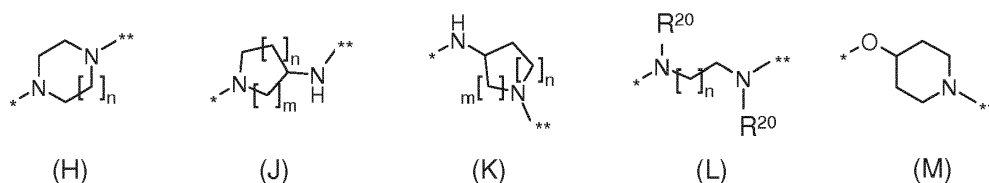
(a) dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente más seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, -NR^{5A}R^{5B}, alquilo C₁₋₄-NR^{5A}R^{5B}, -NR⁴C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-fluoroalquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-fluoroalquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -NR⁴S(O)₂-alquilo C₁₋₄ y NR⁴S(O)₂-fluoroalquilo C₁₋₄, y

10 (b) dicho alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄;

X se selecciona entre radicales de fórmula (A)-(F) inclusive, cualquiera de las cuales se sustituye opcionalmente con un sustituyente más seleccionado independientemente entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄, en donde el enlace marcado * se une a R¹ y el enlace marcado ** se une a Y:

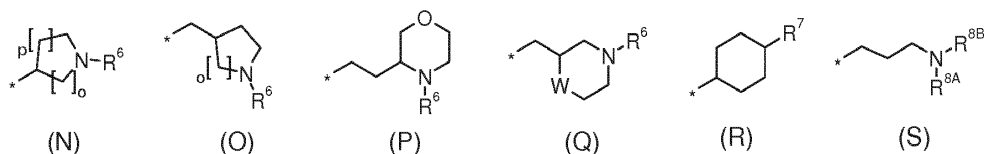


20 Y se selecciona entre radicales de fórmula (H), (J), (K), (L) y (M) cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con un sustituyente más seleccionado independientemente entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, un radical alquilenos C₁₋₄ divalente que forma un puente entre los anillos de carbono de dichas homopiperazina o piperazina, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, un radical fluoroalquilenos C₁₋₄ divalente que forma un puente entre anillo de carbonos de dichas homopiperazina o piperazina y fluoroalcoxi C₁₋₄, en donde el enlace marcado * se une a X y el enlace marcado ** se une a R²:



25 y n y m son cada uno independientemente 1 o 2, y R²⁰ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona entre radicales de fórmula (N)-(S) inclusive, cualquiera de las cuales se sustituye opcionalmente con un sustituyente más seleccionado independientemente entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄, en donde el enlace marcado * se une a Y:



30 y o y p son cada uno independientemente 1 o 2, y W es O o NR⁹;

R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y heteroarilalquilo C₁₋₄, en donde

(i) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclilo o la parte heterocíclica de dicho heterociclilalquil C₁₋₄, o la parte alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ o heteroarilalquilo C₁₋₄, se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y -NR^{5A}R^{5B}, y

5 (ii) dicho arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, o la parte arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ o la parte heteroarila de dicho heteroarilalquilo C₁₋₄, se sustituye opcionalmente con un sustituyente más seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -NR^{5A}R^{5B}, -alquilo C₁₋₄-NR^{5A}R^{5B}, -NR⁴C(O)O-alquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)O-fluoroalquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-fluoroalquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -NR⁴S(O)₂-alquilo C₁₋₄ y -NR⁴S(O)₂-fluoroalquilo C₁₋₄;

R⁴, R^{5A} y R^{5B} se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoroalquilo C₁₋₄,

o

R^{5A} y R^{5B} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o un anillo de heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

15

o

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o un anillo de heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y

20

R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀, en donde

(iii) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclilo, o la parte de alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclil-alquilo C₁₋₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, o la parte de heterociclilo de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, y

25

(iv) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte de arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀ y

30

-NR^{10A}R^{10B}, en donde

(v) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclilo, o la parte de alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, o la parte de heterociclilo de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, y

35

(vi) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte de arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

R^{8A}, R^{8B} y R⁹ cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₅, alquilo-C₁₋₆, y arilo-C₆₋₁₀-alquilo-C₁₋₄ en donde cualquier residuo alquilo o cicloalquilo o sistema de anillo arilo-C₆₋₁₀ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, o

40

R^{8A} y R^{8B}, junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan, forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros el cual se fusiona al arilo C₆₋₁₀ o a un sistema de anillo heteroarílico, el anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros o el arilo C₆₋₁₀ o los sistemas de anillos heteroarílicos se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

45

y

R^{10A} y R^{10B} cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄,

50

o

R^{10A} y R^{10B} , junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan, forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros o un anillo heteroarílico, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo, alquilo- C_{1-4} , fluoro-alquilo- C_{1-4} y alcoxi- C_{1-4} ; con tal de que

5 cuando Y es una piperazina de fórmula (H) en donde $n = 1$, entonces R^2 no es piperidina en donde $p = 1$, y $o = 2$; y

cuando Y es una piperazina de fórmula (H) en donde $n = 1$ entonces R^2 no es una aminoalquilo de fórmula (S).

10 Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden preparar en forma de sales, en especial sus sales, N-óxidos, hidratos, solvatos y formas polimorfas farmacéuticamente aceptables. Cualquier reivindicación de un compuesto en la presente memoria, o referencia en la presente memoria a "compuestos de la invención", "compuestos de los que se ocupa la invención", "compuestos de fórmula (I)" y similares, incluye sales, N-óxidos, hidratos, solvatos y formas polimorfas de dichos compuestos.

Aunque la definición anterior incluye potencialmente moléculas con alto peso molecular, es preferible, en línea con los principios generales de la práctica de química médica, que los compuestos de los que se ocupa esta invención tengan pesos moleculares como máximo de 600.

15 Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor CXCR4. Por lo tanto, en otro aspecto amplio, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en el tratamiento de, o en la preparación de una composición para el tratamiento de enfermedades o afecciones que responden a la reducción de la actividad mediada por CXCR4. Ejemplos de enfermedades o afecciones que son responsables de la reducción de la actividad mediada por CXCR4 incluyen: cáncer incluyendo cánceres del sistema hematopoyético, tales como mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma, metástasis de 20 cáncer, VIH/SIDA, neuropatía, neuropatía relacionada con el VIH, dolor, inflamación, inflamación del cerebro, neurodegeneración, degeneración cognitiva, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización retiniana, e infecciones víricas.

25 Los compuestos de los que se ocupa la invención se pueden usar para reducir la actividad mediada por CXCR4, ex vivo o in vivo.

30 En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en la preparación de una composición para el tratamiento del cáncer, incluyendo cánceres del sistema hematopoyético, tales como mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma, metástasis de cáncer, VIH/SIDA, neuropatía, neuropatía relacionada con el VIH, dolor, inflamación, inflamación del cerebro, neurodegeneración, degeneración cognitiva, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización retiniana, e infecciones víricas.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de los tipos de enfermedades anteriores, que comprende administrar a un sujeto que padece dicha enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

35 En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden utilizarse para la aféresis de citoblastos incluyendo la movilización de hemocitoblastos y la movilización de células progenitoras y citoblastos no hematopoyéticos. La aféresis en su significado más amplio es un procedimiento en el que se extrae sangre y se separa en sus componentes, por ejemplo por diálisis; algunos componentes son retenidos y el resto se usa para otros procedimientos médicos, tal como devolverlos al donante o a otro sujeto por transfusión. Por lo tanto, la aféresis se 40 puede aplicar, por ejemplo, para recoger citoblastos del plasma para el uso posterior en el trasplante de citoblastos. Un ejemplo adicional de una aplicación terapéutica de la aféresis de citoblastos es en la reducción de la leucopenia que de lo contrario sería una consecuencia de la quimioterapia y radioterapia. Los citoblastos son dañados durante la quimioterapia o radioterapia, la aféresis de citoblastos se puede usar para recoger citoblastos del cuerpo antes de dicho tratamiento, y después devolverlos sin dañar al cuerpo, una vez acabada la radioterapia o quimioterapia.

45 En otro aspecto, el procedimiento de aféresis se puede implementar antes del tratamiento de un sujeto con quimioterapia o radioterapia, con el fin de reducir la leucopenia inducida por la quimioterapia o radioterapia.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden administrar como un adyuvante a la quimioterapia o radioterapia para sensibilizar los tumores a dicha quimioterapia o radioterapia.

50 En otro aspecto, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la neovascularización, angiogénesis o vasculogénesis.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes antiangiogénicos. En una realización, el agente antiangiogénico es un inhibidor del receptor

de VEGF. En otra realización, el agente antiangiogénico es un inhibidor del receptor de PDGF. En otra realización, el agente antiangiogénico se selecciona entre cediranib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, tivozanib, vandetanib, vandertanib, brivanib, dovitinib, motesanib, telatinib y axitinib.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas farmacéuticas. Por lo tanto, se pueden administrar por vía oral, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, pastillas, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables. Los compuestos se pueden administrar en una formulación sublingual, por ejemplo, una formulación bucal. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, sea vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, por inhalación, intranasal, o por técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar como supositorios.
- 10 Por lo tanto, los compuestos de la invención se administran por vía oral, o por inhalación, o vía intranasal, pero preferiblemente los compuestos de la invención se administran por vía oral y más preferiblemente, los compuestos de la invención se administran en forma de un comprimido o cápsula. En relación con lo último, a menudo se preferirá la administración de los compuestos en una forma de cápsula de gelatina dura, o en una de las muchas formulaciones de liberación sostenida conocidas en la técnica.
- 15 Los compuestos de la invención típicamente se formulan para la administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes; p. ej., almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p. ej., almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitinas, polisorbatos, laurilsulfatos; y en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de una forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclamiento, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar, o recubrimiento con película.
- 20 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol. Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o poli(alcohol vinílico). Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína.
- 25 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol. Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o poli(alcohol vinílico). Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína.
- 30

Puesto que los compuestos de la invención se administran preferiblemente por vía oral, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha definido antes, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en forma de una cápsula o comprimido.

35

Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones estériles, acuosas, salinas isotónicas.

Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad particular sometida a tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de administración se determinarán mediante ensayos clínicos, como se requiere en la técnica. Sin embargo, se espera que una dosis típica esté en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 50 mg por kg de peso corporal.

40

Terminología

45 Las siguientes definiciones se aplicarán a lo largo de toda la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, salvo que se exponga o indique otra cosa.

Cuando elementos presentes en los compuestos de la invención existan como isótopos diferentes, por ejemplo carbono (C^{13} y C^{14}), nitrógeno (N^{14} y N^{15}) e hidrogeno (H^1 y H^2 es decir deuterio), dichos compuestos forman parte de la invención independientemente de la forma isotópica del elemento presente en el compuesto. En particular, cuando un compuesto de la invención tiene un átomo de hidrógeno en cualquier posición, dicho hidrógeno se puede sustituir por deuterio. Se sabe en la técnica que la sustitución por deuterio puede aumentar la estabilidad metabólica de las moléculas biológicamente activas.

50

El término "halógeno" indica un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización actualmente preferida el halógeno es flúor o cloro.

55 La expresión "alquilo C_{a-b} " en donde a y b son números enteros, indica un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de a a b átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-4} " incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo, y "alquilo C_{1-6} " incluye los anteriores y pentilo y hexilo de cadena lineal y ramificada.

La expresión “fluoroalquilo C_{a-b} ” en donde a y b son números enteros, indica un grupo alquilo C_{a-b} lineal o ramificado sustituido con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, fluoroalquilo C_{1-4} incluye fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

5 La expresión “alcoxi C_{a-b} ” en donde a y b son números enteros, se refiere a un grupo alquilo C_{a-b} lineal o ramificado, que está unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno. Por ejemplo, alcoxi C_{1-4} incluye metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi.

La expresión “fluoroalcoxi C_{a-b} ” en donde a y b son números enteros, indica un grupo fluoroalquilo C_{a-b} que está unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno. Por ejemplo, los grupos “fluoroalcoxi C_{1-4} ” incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

10 La expresión “alcoxi(C_{a-b})-alquilo(C_{c-d})” en donde a, b, c y d son números enteros, indica un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de a a b átomos de carbono, conectado a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de c a d átomos de carbono. Por ejemplo, “alcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4})” incluye metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, isopropoxietilo, *n*-butoxietilo y *terc*-butoxietilo. En un ejemplo alternativo “alcoxi(C_{1-2})-alquilo(C_{1-4})” incluye metoximetilo, metoxietilo y etoxietilo.

15 La expresión “fluoroalcoxi(C_{a-b})-alquilo(C_{c-d})” en donde a, b, c y d son números enteros, indica un grupo alcoxi(C_{a-b})-alquilo(C_{c-d}) sustituido con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, “fluoroalcoxi(C_{1-4})-alquilo(C_{1-4})” incluye trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo.

20 La expresión “cicloalquilo C_{a-b} ” en donde a y b son números enteros, indica un anillo hidrocarbonato monocíclico saturado que tiene de a a b átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalquilo C_{3-5} ” incluye ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. La expresión “cicloalquilo C_{3-5} ” también incluye un sistema de anillos de ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo que está condensado con un grupo arilo C_{6-10} , tal como fenilo.

25 La expresión “cicloalquil(C_{a-b})-alquilo(C_{c-d})” en donde a, b, c y d son números enteros, indica un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado que tiene de a a b átomos de carbono conectado a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de c a d átomos de carbono. Por ejemplo, “cicloalquil(C_{3-5})-alquilo(C_{1-4})” incluye ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

30 Salvo que se especifique otra cosa, el término “heterociclilo” o “anillo heterocíclico” indica un anillo monocíclico saturado que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo con al menos un heteroátomo tal como O, N o S, y el resto de los átomos del anillo son carbono. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo y homopiperazinilo. Cuando está presente, el átomo de azufre puede estar en una forma oxidada (es decir, S=O o O=S=O). Los grupos heterocíclicos de ejemplos que contienen azufre en forma oxidada son 1,1-dióxido-tiomorfolinilo y 1,1-dióxido-isotiazolidinilo. El término “heterociclilo” o “anillo heterocíclico” también incluye un sistema de anillos en el que el “heterociclilo” o “anillo heterocíclico” está condensado con un sistema de anillo de arilo C_{6-10} , tal como fenilo.

35 Salvo que se especifique otra cosa, la expresión “heterociclil-alquilo(C_{a-b})” en donde a y b son números enteros, indica un anillo heterocíclico como se ha definido antes que está directamente unido a un grupo alquilo C_{a-b} lineal o ramificado por un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Por ejemplo, los grupos “heterociclil-alquilo(C_{1-4})” incluyen piperidin-1-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo y morfolin-4-ilmetilo.

40 Salvo que se especifique de otra forma, el término “heteroarilo” indica un sistema de anillo heteroaromático monocíclico o bicíclico condensado, que comprende de 5 a 10 átomos en el anillo, y en el que uno o más de los átomos del anillo son distintos de carbono, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno. Solo es necesario que un anillo sea aromático y dicho resto heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula por un átomo de carbono o nitrógeno en cualquier anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, quinazolinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazol, benzotriazolilo y cromanilo.

50 Salvo que se especifique de otra forma, la expresión “arilo C_{a-b} ” en donde a y b son números enteros, indica un sistema de anillos hidrocarbonado monocíclico o bicíclico condensado que comprende de a a b átomos en el anillo y en donde al menos un anillo es un anillo aromático. Por ejemplo, los grupos “arilo C_{6-10} ” incluyen fenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo (indanilo), 1-naftilo, 2-naftilo o 1,2,3,4-tetrahdronaftilo.

Salvo que se especifique de otra forma, la expresión “aril(C_{a-b})-alquilo(C_{c-d})” en donde a, b, c y d son números enteros, se refiere a un grupo arilo C_{a-b} que está directamente unido a un grupo alquilo C_{c-d} lineal o ramificado. Por ejemplo, los grupos “aril(C_{6-10})-alquilo(C_{1-4})” incluyen fenilmetilo (es decir, bencilo) y feniletilo.

55 Salvo que se especifique de otra forma, la expresión “heteroaril-alquilo(C_{a-b})” en donde a y b son números enteros, indica un anillo de heteroarilo como se ha definido antes, que está directamente unido a un grupo alquilo C_{a-b} lineal o

ramificado por un átomo de carbono o nitrógeno de dicho anillo. Por ejemplo, los grupos “heteroaril-alquilo(C₁₋₄)” incluyen 2-(piridin-2-il)-etilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantiómeras, diastereoisómeras y tautómeras, incluyendo pero no limitado a formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y *meso*, formas *ceto* y *enólicas*. Salvo que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas dichas formas isómeras, incluyendo racémicas y otras mezclas de los mismos. Cuando sea adecuado, dichos isómeros se pueden separar de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (p. ej., técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea adecuado, dichos isómeros se pueden preparar por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (p. ej., síntesis asimétrica).

Como se usa en la presente memoria, el término “sal” incluye sales de adición de base, adición de ácido y de amonio. Como se ha mencionado brevemente, los compuestos anteriores de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxido de metales alcalinos, p. ej., hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, p. ej., hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, p. ej., N-metil-D-glucamina, colina, tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil-piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos de la invención que son básicos, pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con ácidos inorgánicos, p. ej., con ácidos hidrohálicos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, p. ej., con ácidos acético, trifluoroacético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico, y similares. Aquellos compuestos (I) que tienen un nitrógeno básico también pueden formar sales de amonio cuaternario con un contraión farmacéuticamente aceptable tal como cloruro, bromuro, acetato, formiato, p-toluenosulfonato, succinato, hemisuccinato, naftaleno-bis-sulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, xinafoato y similares. Para una revisión sobre las sales, véase “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se espera que los compuestos de la invención se puedan preparar en forma de hidratos y solvatos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones en la presente memoria, a “compuestos de los que se ocupa la invención” o “compuestos de la invención” o “los presentes compuestos” y similares, incluyen referencias a sales, hidratos y solvatos de dichos compuestos. El término “solvato” se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se usa cuando dicho disolvente es agua.

Los compuestos individuales de la invención pueden existir en una forma amorfa y/o varias formas polimorfas y se pueden obtener en diferentes hábitos cristalinos. Cualquier referencia en la presente memoria, incluyendo las reivindicaciones en la presente memoria, a “compuestos de los que se ocupa la invención” o “compuestos de la invención” o “los presentes compuestos” y similares, incluyen referencias a los compuestos independientemente de la forma amorfa o polimorfa.

Algunos compuestos de la invención, que tienen un átomo de nitrógeno en un anillo aromático, pueden formar N-óxidos, y la invención incluye compuestos de la invención en su forma de N-óxido.

En los compuestos de la invención, en cualquier combinación compatible, y teniendo en cuenta que los compuestos preferiblemente tienen un peso molecular menor de 600:

El grupo R¹

Como se ha definido antes, R¹ se selecciona entre hidrógeno alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, *n*- o *isopropilo*, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, ciano, -COR³, -CONR³R⁴ y heteroarilo tal como furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, quinazolinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo y cromanilo, en donde

(a) dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno tal como flúor, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, *n*- o *isopropilo*, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *t*-butilo, y pentilo o hexilo de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo C₃₋₅ tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, fluoroalquilo C₁₋₆ tal como mono, di o trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, fluoroalcoxi C₁₋₄ tal como trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi, alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄) tal como metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, isopropoxietilo, *n*-butoxietilo y *terc*-butoxietilo, fluoroalcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo, arilo C₆₋₁₀ tal como fenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo (indanilo), 1-naftilo, 2-naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, heteroarilo tal como furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, quinazolinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo y cromanilo, $-NR^{5A}R^{5B}$, $-\text{alquil}(C_{1-4})-NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^4C(O)O\text{-alquilo}(C_{1-4})$, $-NR^4C(O)\text{-alquilo}(C_{1-4})$, $-NR^4C(O)O\text{-fluoroalquilo}(C_{1-4})$, $NR^4C(O)\text{-fluoroalquilo}(C_{1-4})$, $-NR^4C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-NR^4S(O)_2\text{-alquilo}(C_{1-4})$ y $-NR^4S(O)_2\text{-fluoroalquilo}(C_{1-4})$, y

- 5 (b) dicho alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi;

El grupo X

- 10 Como se ha definido antes, X se selecciona entre los radicales de fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), o (F) inclusive, estando cualquiera de ellas opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, alcoxi C_{1-4} tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, fluoroalquilo C_{1-4} tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, y fluoroalcoxi C_{1-4} tal como trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

- 15 El grupo Y

- 20 Como se ha definido antes, Y se selecciona entre los radicales de fórmulas (H) tales como piperazina y homopiperazina, (J) tales como amino-piperidina y amino-homopiperidina, (K) tales como amino-piperidina y amino-homopiperidina, (L) tales como 1,2-diaminoetano y 1,3-diamino propano, y (M) tales como oxo-piperidina, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, un radical divalente alquileo C_{1-4} que forma un puente entre carbonos de dicho anillo de dicha homopiperazina o piperazina, los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, alcoxi C_{1-4} tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, fluoroalquilo C_{1-4} tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, un radical divalente fluoroalquileo C_{1-4} que forma un puente entre carbonos del anillo de dicha homopiperazina o piperazina, los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en donde uno o más hidrógenos se sustituyen por flúor, y fluoroalcoxi C_{1-4} tal como trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El grupo R^2

- 30 Como se ha definido antes, R^2 se selecciona entre radicales de fórmula (N), (O), (P), (Q), (R), y (S) inclusive, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, alcoxi C_{1-4} tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, fluoroalquilo C_{1-4} tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo y fluoroalcoxi C_{1-4} tal como trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El grupo R^3

- 35 Como se ha definido antes, R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo y hexilo lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-5} tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo, cicloalquil(C_{3-5})-alquilo(C_{1-4}) tal como ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, heterociclilo tal como piperidinilo, tetrahidropirranilo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo 1, 1-dióxido-tiomorfolinilo y 1,1-dióxido-isotiazolidinilo, heterociclii-alquilo(C_{1-4}) tal como piperidin-1-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo y morfolin-4-ilmetilo, arilo C_{6-10} tal como fenilo, indenilo, 2,3-dihydroindenilo (indanilo), 1-naftilo, 2-naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, aril(C_{6-10})-alquilo(C_{1-4}) tal como fenilmetilo (es decir, bencilo) y feniletilo, heteroarilo tal como furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, quinazolinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo y cromanilo, y heteroaril-alquilo(C_{1-4}) tal como 2-(piridin-2-il)-etilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilmetilo, en donde

- 50 (i) dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , heterociclilo o la parte de heterociclilo de dicho heterociclii-alquilo(C_{1-4}), o la parte de alquilo C_{1-6} de dicho heterociclii-alquilo(C_{1-4}), aril(C_{6-10})-alquilo(C_{1-4}) o heteroaril-alquilo(C_{1-4}), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, y $-NR^{5A}R^{5B}$, y

- 55 (ii) dicho arilo C_{6-10} o heteroarilo, o la parte de arilo C_{6-10} de dicho aril(C_{6-10})-alquilo(C_{1-4}) o la parte de heteroarilo de dicho heteroaril-alquilo(C_{1-4}), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno tal como flúor, cloro o bromo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, alcoxi C_{1-4} tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, fluoroalquilo C_{1-4} tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, fluoroalcoxi C_{1-4} tal como trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi, alcoxi(C_{1-4})-

alquilo(C₁₋₄) tal como metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, isopropoxietilo, *n*-butoxietilo y *t*-butoxietilo, fluoroalcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo, -NR^{5A}R^{5B}, -alquil(C₁₋₄)-NR^{5A}R^{5B}, -NR⁴C(O)O-alquilo(C₁₋₄), -NR⁴C(O)-alquilo(C₁₋₄), -NR⁴C(O)O-fluoroalquilo(C₁₋₄), -NR⁴C(O)-fluoroalquilo(C₁₋₄), -NR₄C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -NR⁴S(O)₂-alquilo(C₁₋₄) y -NR⁴S(O)₂-fluoroalquilo(C₁₋₄);

Los grupos R⁴, R^{5A} y R^{5B}

Como se ha definido antes, R⁴, R^{5A} y R^{5B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, y fluoroalquilo(C₁₋₄) tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo,

10 o

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros tal como pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina, homopiperazina y morfolina, o un anillo de heteroarilo tal como pirrol, imidazol, indol, isoindol, indazol, o purina, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, y alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Grupo R⁶

Como se ha definido antes, R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, y pentilo y hexilo lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₅ tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, cicloalquil(C₃₋₅)-alquilo(C₁₋₄) tal como ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo, heterociclilo tal como piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo 1, 1-dióxido-tiomorfolinilo y 1,1-dióxido-isotiazolidinilo, heterociclil-alquilo(C₁₋₄) tal como piperidin-1-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo y morfolin-4-ilmetilo, arilo C₆₋₁₀ tal como fenilo, indenilo, 2,3-dihidroindenilo (indanilo), 1-naftilo, 2-naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, heteroarilo, y aril(C₆₋₁₀)-alquilo(C₁₋₄) tal como fenilmetilo (es decir, bencilo) y feniletilo, en donde

(iii) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclilo, o la parte de alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclil-alquilo(C₁₋₄), o aril(C₆₋₁₀)-alquilo(C₁₋₄), o la parte de heterociclilo de dicho heterociclil-alquilo(C₁₋₄), está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, y

(iv) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte de arilo C₆₋₁₀ de dicho aril(C₆₋₁₀)-alquilo(C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno incluyendo flúor o cloro, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, fluoroalcoxi C₁₋₄ tal como trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi, alcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄) tal como metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, isopropoxietilo, *n*-butoxietilo y *t*-butoxietilo y fluoroalcoxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄) tal como trifluorometoximetilo y trifluorometoxietilo;

Los grupos R^{8A}, R^{8B} y R⁹

Como se define arriba, R^{8A}, R^{8B} y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₅ tal como ciclopropilo o ciclobutilo o ciclopentilo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ tal como fenilmetilobencilo y alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *t*-butilo, y pentilo y hexilo lineal o ramificado, en donde cualquier resto alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, o R^{8A} y R^{8B}, junto con el átomo de nitrógeno al que se enlazan, forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros tales como pirrolidina, piperidina homopiperidina, piperazina, homopiperazina y morfolina, sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno tales como flúor o cloro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₄ tales como metilo, etilo, *n*- o iso-propilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi o el anillo heterocíclico saturado de 4- a 7 se fusiona opcionalmente a un arilo-C₆₋₁₀ o a un sistema de anillo heteroarílico, el anillo heterocíclico saturado de 4- a 7 miembros o el arilo-C₆₋₁₀ se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno tales como flúor o cloro, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tales como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi;

o

Los grupos R^{10A} y R^{10B}

55 Como se ha definido antes, R^{10A} y R^{10B} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ tal

como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *t*-butilo, pentilo y hexilo lineal o ramificado, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi,

o

- 5 R^{10A} y R^{10B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros tal como pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina, homopiperazina y morfolina, o un anillo de heteroarilo tal como pirrol, imidazol, indol, isoindol, indazol, y purina, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-, *sec*- o *terc*-butilo, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo, y alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

- 15 En una realización actualmente preferida de la invención R¹ es CONR³R⁴ o heteroarilo tal como benzoxazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, ciano, alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, *n*-butilo, cicloalquilo C₃₋₅ tal como ciclopropilo, ciclopentilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, fluoroalquilo C₁₋₆ tal como trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁₋₄, y heteroarilo tal como piridilo.

- 20 En una realización actualmente preferida de la invención R¹ es CONR³R⁴ en donde R⁴ es hidrógeno o metilo y R³ se selecciona entre tetrahidropiraniilo, isopropilmetilo, tetrahidropiraniilmetilo, imidazoliletilo, metoxietilo, N-metilimidazolilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, 1-fluoroetilo, oxazolilmetilo, piridilmetilo, 2,2-difluorometilo, tetrahidrofuranilo, metilo, etilo, *n*- o isopropilo, *n*-*sec*- o *terc*-butilo, ciclopropilo, hidroxietilo, cianoetilo, fenilo, piridilo, clorofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, tiazolilmetilo, indolilo, metoxipropilo, tetrahidroisoquinolinilo, furilmetilpiridiletilo, tiazolilo, ciclopropilmetilo. En una realización preferida, cualquiera de los sustituyentes R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes opcionales tales como halógeno o alquilo C₁₋₄.

En una realización actualmente preferida de la invención X es un radical 2,6-piridilo de fórmula (A).

- 25 En una realización actualmente preferida de la invención alternativa Y es un radical homopiperazinilo de fórmula (H) cuando *n* es 2, o un radical piperazina de fórmula (H) cuando *n* es 1, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, un radical divalente alquileo C₁₋₄ que forma un puente entre carbonos del anillo de dicha homopiperazina o piperazina tal como -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como di- y trifluorometilo, o un radical divalente fluoroalquileo C₁₋₄ que forma un puente entre los carbonos del anillo de dicha homopiperazina o piperazina, y fluoroalcoxi C₁₋₄ tal como mono-, di-, y trifluorometoxi.

- 35 Todavía en otra realización actualmente preferida de la invención, Y es un radical homopiperazinilo de fórmula (H) cuando *n* es 2, o un radical piperazina de fórmula (H) cuando *n* es 1, estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, un radical divalente alquileo C₁₋₄ que forma un puente entre carbonos del anillo de dicha homopiperazina o piperazina tal como -etileno- o -propileno-, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como di- y trifluorometilo, o un radical divalente fluoroalquileo C₁₋₄ que forma un puente entre los carbonos del anillo de dicha homopiperazina o piperazina, y fluoroalcoxi C₁₋₄ tal como mono-, di-, y trifluorometoxi, y R² se selecciona entre un radical 4-piperidina de fórmula (N) en donde *o* es 2 y *p* es 1, un radical 1,4-ciclohexilo de fórmula (R) o un radical -CH₂morfolin-3-ilo de fórmula (Q) en donde *w* es O, y en donde dicha 4-piperidina, y dichos radicales 1,4-ciclohexilo y dicho -CH₂morfolin-3-ilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como mono-, di-, y tri-fluorometilo, y fluoroalcoxi C₁₋₄ tal como mono-, di-, y trifluorometoxi.

- 45 En una realización alternativa actualmente preferida de la invención, Y es un radical piperazina de fórmula (H) en donde *n* es 1, opcionalmente sustituido como se ha definido antes, y R² es un radical 4-azepina de fórmula (N) en donde *o* es 2 y *p* es 2, estando dicho radical 4-azepina opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ tal como metilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, fluoroalquilo C₁₋₄ tal como trifluorometilo y fluoroalcoxi C₁₋₄.

- 50 En una realización preferida R³ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno tal como flúor o cloro, alquilo C₁₋₄ tal como metilo o etilo o isopropilo, alcoxi C₁₋₄ tal como metoxi, o fluoroalquilo C₁₋₄.

En una realización alternativa, R³ es 4-piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo.

Utilidades

- 55 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cánceres. Los ejemplos de dichos cánceres incluyen cánceres del sistema hematopoyético, tales como mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin. Los ejemplos de otros fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de cánceres

que incluyen, por ejemplo, cánceres del sistema hematopoyético, incluyen agentes que inhiben factores de crecimiento tales como GCSF y VEGF (p. ej., avastin y aflibercept).

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de lesiones, incluyendo daño en el corazón, hígado, riñón, cerebro y huesos. Los ejemplos de otros fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de dichas lesiones, incluyen agentes que inhiben factores de crecimiento tales como GCSF y VEGF.

10 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones víricas, por ejemplo de VIH/SIDA. Los ejemplos de otros fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de infecciones víricas incluyen, por ejemplo, antagonistas de CCR5 incluyendo maraviroc y SCH532702, y antirretrovirales que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., zidovudina, abacavir, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir, nevirapina, efavirenz, etravirina, delavirdina, etc.), e inhibidores de proteasas del VIH (p. ej., saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir), e inhibidores de integrasa (p. ej., raltegravir), y antivirales tales como aciclovir y pleconaril.

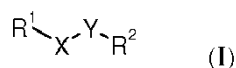
15 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la neuropatía. Un ejemplo de neuropatía es la neuropatía periférica relacionada con el VIH, que afecta a aproximadamente 50% de los pacientes de VIH. Los ejemplos de otros fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de la neuropatía, incluyendo la neuropatía periférica relacionada con el VIH, incluyen opiáceos tales como fenantilo, antiepilépticos tales como gabapentina y pregabalina, y compuestos tricíclicos tales como amitriptilina.

20 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la neovascularización retiniana, que es la causa principal de ceguera en pacientes con diabetes y degeneración macular relacionada con la edad. Los ejemplos de otros fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento de la neovascularización retiniana incluyen inhibidores del VEGF tales como avastin y lucentis.

25 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma. Los ejemplos de otros fármacos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención para el tratamiento del cáncer incluyen otros fármacos anticancerígenos, incluyendo agentes antiangiogénicos tales como avastin e inhibidores de receptores de VEGF y PDGF tales como lucentis y sutent.

Realizaciones específicas

30 Realización 1: Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable del mismo:



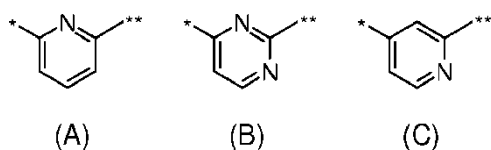
en donde:

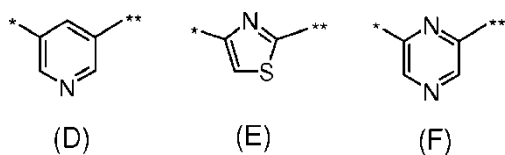
R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ciano, $-COR^3$, $-CONR^3R^4$ y heteroarilo, en donde

35 (a) dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-6} , fluoroalcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, $-NR^{5A}R^{5B}$, alquilo C_{1-4} - $NR^{5A}R^{5B}$, $-NR^4C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^4C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-NR^4C(O)O$ -fluoroalquilo C_{1-4} , $-NR^4C(O)$ -fluoroalquilo C_{1-4} , $-NR^4C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)NR^{5A}R^{5B}$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-NR^4S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} y $-NR^4S(O)_2$ -fluoroalquilo C_{1-4} , y

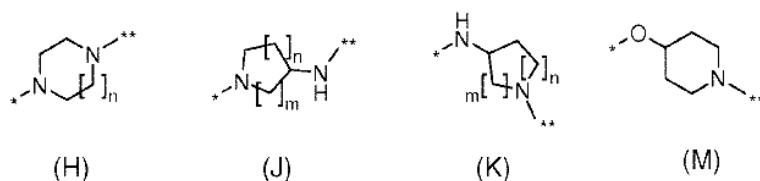
40 (b) dicho alquilo- C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi- C_{1-4} ;

45 X se selecciona entre radicales de fórmulas (A)-(F) inclusive, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} y fluoroalcoxi C_{1-4} , en donde el enlace marcado * está unido a R^1 y el enlace marcado ** está unido a Y:



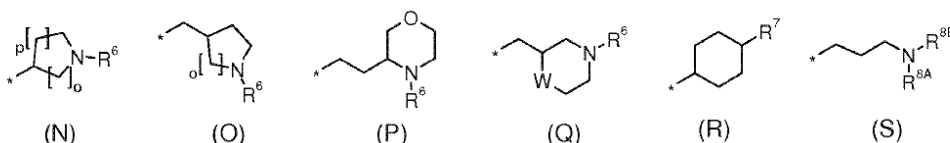


- Y se selecciona entre radicales de fórmula (H), (J), (K), y (M) cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, un radical divalente alquileno C₁₋₄ el cual forma un puente entre anillos de carbono de dichas homopiperazina o piperazina, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, un radical divalente fluoroalquileno C₁₋₄ el cual forma un puente entre anillos de carbono de dichas homopiperazina o piperazina y fluoroalcoxi C₁₋₄, en donde el enlace marcado * se une a X y el enlace marcado ** se une a R²:



y n y m son cada uno independientemente 1 o 2;

- 10 R² se selecciona entre radicales de fórmulas (N)-(S) inclusive, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más independientemente seleccionado entre flúor, hidroxilo alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄, en donde el enlace marcado * está unido a Y:



y o y p son cada uno independientemente 1 o 2, y W es O o NR⁹;

- 15 R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅ alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, aril C₆₋₁₀ alquilo C₁₋₄ y heteroarilalquilo C₁₋₄, en donde

(i) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclilo, o la parte heterociclilo de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ o la parte alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, o heteroarilalquilo C₁₋₄, se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄ y -NR^{5A}R^{5B}, y

- 20 (ii) dicho arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo, o la parte arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ o la parte heteroarílica de dicho heteroarilalquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -NR^{5A}R^{5B}, alquilo C₁₋₄-NR^{5A}R^{5B}, -NR⁴C(O)O-alquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-alquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)O-fluoroalquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)-fluoroalquilo C₁₋₄, -NR⁴C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)NR^{5A}R^{5B}, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -NR⁴S(O)₂-alquilo C₁₋₄ y -NR⁴S(O)₂-fluoroalquilo C₁₋₄;

R⁴, R^{5A} y R^{5B} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fluoroalquilo C₁₋₄, o

R^{5A} y R^{5B} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o un anillo heteroarílico, dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, o

- 30 R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o un anillo heteroarílico, dicho anillo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y

R⁶ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y arilo-C₆₋₁₀, en donde

- 35 (iii) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclil, o la parte alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, o la parte heterocíclica de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, y

(iv) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

5 R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, heterocicliolo, heterocicliolalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀ y -NR^{10A}R^{10B}, en donde

(v) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterocicliolo, o la parte alquilo C₁₋₆ de dicho heterocicliolalquilo C₁₋₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, o la parte heterocíclica de dicho heterocicliolalquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, y

10 (vi) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

15 R^{8A}, R^{8B} y R⁹ se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₅, alquilo C₁₋₆, y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ en donde cualquier residuo alquílico o cicloalquílico o sistema de anillo arilo C₆₋₁₀ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi-C₁₋₄, o

20 R^{8A} y R^{8B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros el cual se fusiona opcionalmente al arilo C₆₋₁₀ o a un sistema de anillo heteroarílico, el anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros o el arilo C₆₋₁₀ o los sistemas de anillos heteroarílicos se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y

R^{10A} y R^{10B} se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, o

25 R^{10A} y R^{10B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o un anillo de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, siempre que

cuando Y es una piperazina de fórmula (H) en donde n = 1, entonces R² no es piperidina en donde p = 1, y o = 2; y

cuando Y es una piperazina de fórmula (H) en donde n = 1, entonces R² no es un aminoalquilo de fórmula (S).

30 Realización 2: Un compuesto según la realización 1 en donde R¹ es CONR³R⁴ o un heteroarilo en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionado entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₄ y heteroarilo.

Realización 3: Un compuesto según la realización 2 en donde R¹ es un heteroarilo seleccionado entre benzoxazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente como se especifica en la reivindicación 1 cuando R¹ es heteroarílico.

35 Realización 4: Un compuesto según la realización 1 en donde R¹ es CONR³R⁴ en donde R⁴ es hidrógeno o metilo.

40 Realización 5: Un compuesto según la realización 4 en donde R³ es tetrahidropiraniolo, isopropilmetilo, tetrahidropiraniolmetilo, imidazoliletilo, metoxietilo, N-metilimidazolilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, 1-fluorotilo, oxazolilmetilo, piridilmetilo, 2,2-difluorometilo, tetrahidrofuranilo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-sec- o terc-butilo, ciclopropilo, hidroxietilo, cianoetilo, fenilo, , clorofenilo, metoxifenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, tiazololilmetilo, indolilo, metoxipropilo, tetrahidroisoquinolinilo, furilmetilpiridiletilo, tiazolilo, ciclopropilmetilo.

Realización 6: Un compuesto según la realización 4 en donde R³ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄.

Realización 7: Un compuesto según la realización 4 donde R³ es 4-piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo.

45 Realización 8: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 7 en donde X es un radical 2,6-piridilo de fórmula (A).

50 Realización 9: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 8 en donde Y es un radical homopiperazina de fórmula (H) cuando n es 2, opcionalmente sustituido con un sustituyente más independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, un radical divalente alquilenilo C₁₋₄ el cual forma un puente entre los anillos de carbono de dicha homopiperazina o piperazina, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o un radical divalente fluoroalquilenilo C₁₋₄ el cual forma un puente entre los anillos de carbono de dicha homopiperazina o piperazina, y fluoroalcoxi C₁₋₄.

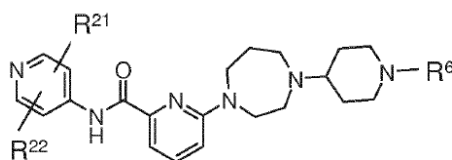
Realización 10: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 8 en donde Y es un radical piperazina de fórmula (H) cuando n es 1, opcionalmente sustituido con un sustituyente más independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, un radical divalente alquileo C₁₋₄ el cual forma un puente entre los anillos de carbono de dicha homopiperazina o piperazina, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o un radical divalente fluoroalquileo C₁₋₄ el cual forma un puente entre los anillos de carbono de dicha homopiperazina o piperazina, y fluoroalcoxi C₁₋₄.

Realización 11: Un compuesto según la realización 9 en donde R² es un radical 4-piperidina de fórmula (N) en donde o es 2 y p es 1, un radical 4-azepina de fórmula (N) en donde o es 2 y p es 2, un radical 1,4-ciclohexilo de fórmula (R) o un radical -CH₂-morfilin-3-ilo de fórmula (Q) en donde W es O, dicha 4-piperidina, 4-azepina, 1,4-ciclohexil y -CH₂-morfilin-3-ilo radicales opcionalmente sustituidos con un sustituyente más independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄.

Realización 12: Un compuesto según la realización 10 en donde R² es un radical 4-azepina de fórmula (N) en donde o es 2 y p es 2, un radical 1,4-ciclohexilo de fórmula (R) o un radical -CH₂-morfilin-3-ilo de fórmula (Q) en donde W es O, dichos radicales 4-azepina, 1,4-ciclohexilo y -CH₂-morfilin-3-ilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente más independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄.

Realización 13: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 13 en donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, fluorocicloalquilo C₃₋₅, bencilo, alfa metil-bencilo, y bencilo o alfa metil-bencilo cualquiera de los cuales se sustituye en el anillo opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

Realización 14: Un compuesto según la realización 1 con fórmula (IA):



(IA)

en donde R⁶ es como se define en la reivindicación 1, y R²¹ y R²² son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, fluorocicloalquilo C₃₋₅, bencilo, alfa metil-bencilo, y bencilo o alfa metil-bencilo cualquiera de los cuales se sustituye en el anillo opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄.

Realización 15: Un compuesto según la realización 14 en donde R²¹ y R²² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, y R⁶ es isopropilo.

Realización 16: Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 15 que tenga la fórmula estructural de cualquiera de los ejemplos.

Realización 17: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Realización 18: El uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 16 en la preparación de una composición para el tratamiento de una afección que responde a la reducción de la actividad mediada por CXCR4.

Realización 19: Un método para el tratamiento de una afección que responde a la reducción de la actividad mediada por CXCR4 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto una cualquiera de las realizaciones 1 a 16 efectiva para reducir la actividad mediada por CXCR4.

Realización 20: El uso según la realización 18 o un método según la realización 19, en donde la afección es el cáncer incluyendo cánceres del sistema hematopoyético como el mieloma múltiple y el linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma, metástasis de cancer, VIH/SIDA, neuropatías, neuropatía relacionada con VIH, dolor, inflamación, inflamación cerebral, neurodegeneración, degeneración cognitiva, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización retinal, e infecciones víricas.

Realización 21: El uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 16 en un procedimiento de aféresis para provocar la liberación y movilización de citoblastos, incluyendo hemocitoblastos y citoblastos no hematopoyéticos y citoblastos progenitores anteriores al cultivo.

Realización 22: El uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 a 16 y GCSF en un procedimiento de aféresis para provocar la liberación y movilización de citoblastos, incluyendo hemocitoblastos y citoblastos no hematopoyéticos y citoblastos progenitores anteriores al cultivo.

5 Realización 23: El uso según las realizaciones 21 o 22 en donde el dicho procedimiento de aféresis se implementa previamente al tratamiento de un sujeto por quimioterapia o radioterapia, para reducir la leucopenia provocada por quimioterapia o radioterapia.

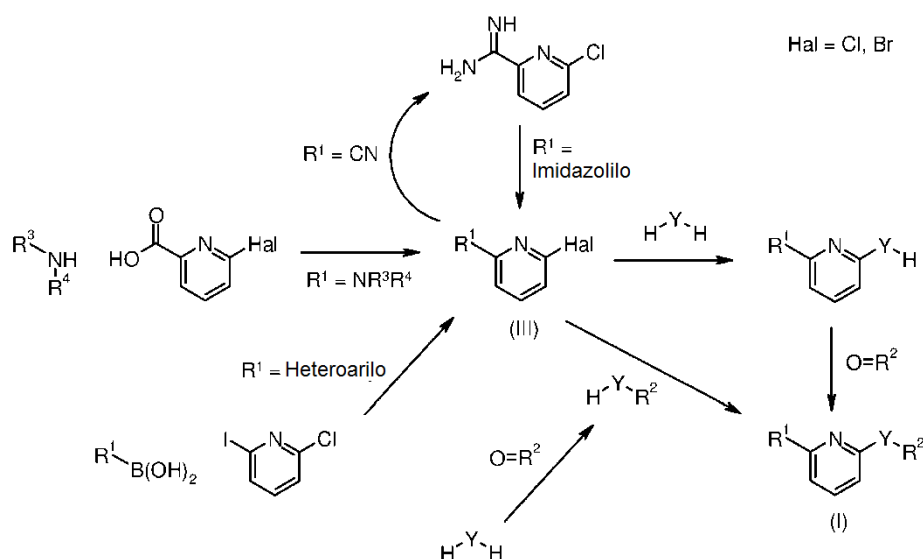
Realización 24: El uso según la realización 20 en donde el dicho compuesto se administra como un complemento de la quimioterapia o radioterapia para sensibilizar los tumores a tales quimioterapia o radioterapia.

10 Realización 25: El uso según la realización 18 para la inhibición de neovascularización, angiogénesis, o vasculogénesis.

Síntesis

15 Los compuestos de la fórmula (I) anterior, se pueden preparar por, o de forma análoga a métodos convencionales. La preparación de compuestos intermedios y compuestos de acuerdo con los ejemplos de la presente invención, se puede ilustrar en particular, pero no limitar, mediante los siguientes esquemas. Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas de la presente memoria se corresponden con las de las correspondientes posiciones en las fórmulas indicadas en la presente memoria.

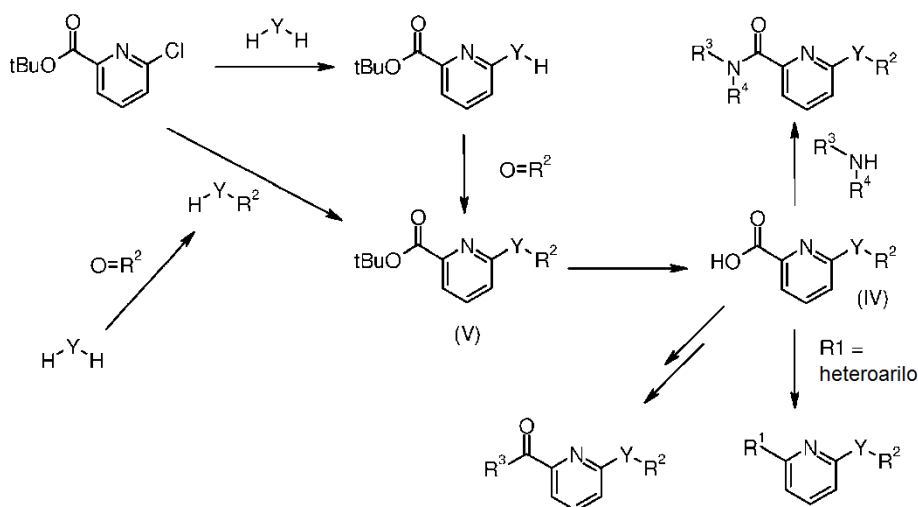
Esquema 1. Preparación de compuestos de fórmula (I) en donde X es un radical 2,6-piridilo de fórmula (A).



en donde R¹, R², R³, R⁴, X e Y son como se han definido en la fórmula (I).

20 Los compuestos de fórmula general (I) en donde X es un radical 2,6-piridilo se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos intermedios de fórmula general (III) (como se ilustra en el esquema 1 anterior) por desplazamiento del halógeno con H-Y-R² o alternativamente por desplazamiento del halógeno con H-Y-H (o una versión adecuadamente protegida del mismo) y posterior adición del grupo R², por ejemplo, por alquilación reductora con un compuesto carbonílico de fórmula O=R². El grupo H-Y-R² se puede preparar, por ejemplo, por alquilación reductora de H-Y-H (o una versión adecuadamente protegida del mismo) con un compuesto carbonílico de fórmula O=R². Los compuestos intermedios de fórmula general (III) se pueden preparar fácilmente por ejemplo por reacción de Suzuki de un ácido borónico R¹B(OH)₂ con 2-cloro-6-yodopiridina, por condensación de una amina R³R⁴NH₂ con ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico, o por condensación de una α-halogenoocetona con 6-cloropiridina-2-carboximidamida. Todas estas alternativas se ilustran en la sección experimental más adelante.

30 Esquema 2. Preparación alternativa de compuestos de fórmula (I) en donde X es un radical 2,6-piridilo de fórmula (A).



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Y son como se han definido en la fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general (I) en donde X es un radical 2,6-piridilo alternativamente se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos intermedios de fórmula general (IV) (como se ilustra en el esquema 2 anterior) por ejemplo por condensación con una amina $R^3R^4NH_2$, por conversión del grupo ácido carboxílico en un grupo cetona R^3CO , o por conversión del grupo carboxílico en un grupo heteroarilo por procedimientos convencionales. Los compuestos intermedios de fórmula general (IV) se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos intermedios de fórmula general (V) por desprotección del éster terc-butílico. Los compuestos intermedios de fórmula general (V) a su vez se pueden preparar fácilmente a partir de 6-cloropiridina-2-carboxilato de terc-butilo por desplazamiento del halógeno con $H-Y-R^2$ o alternativamente por desplazamiento del halógeno con $H-Y-H$ (o una versión adecuadamente protegida del mismo) y posteriormente adición del grupo R^2 , por ejemplo por alquilación reductora con un compuesto carbonílico de fórmula $O=R^2$. El grupo $H-Y-R^2$ se puede preparar, por ejemplo, por alquilación reductora de $H-Y-H$ (o una versión adecuadamente protegida del mismo) con un compuesto carbonílico de fórmula $O=R^2$. Todas estas alternativas se ilustran en la sección experimental más adelante.

Los grupos R^1 y R^2 en los esquemas 1 y 2 también se pueden convertir por métodos sintéticos convencionales en los grupos alternativos R^1 y R^2 . Las rutas descritas en los esquemas 1 y 2 se refieren a X que es un radical 2,6-piridilo de fórmula (A). Se pueden usar métodos análogos para preparar compuestos de fórmula (I) donde X es alternativamente un radical de fórmulas (B)-(G) inclusive.

El experto en la técnica conoce las condiciones adecuadas para las etapas de reacción individuales. Las condiciones de reacción particulares para ejemplos de la invención también se describen en la sección experimental. Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos de fórmula (I) están disponibles en el comercio, o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

Los procedimientos descritos a continuación en la sección experimental se pueden llevar a cabo para dar un compuesto de la invención en forma de una base libre o como una sal de adición de ácido. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede obtener disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los ejemplos de ácidos que forman sales de adición se han mencionado antes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono quirales, y por lo tanto se pueden obtener en forma de isómeros ópticos, p. ej., como un enantiómero puro, o como una mezcla de enantiómeros (racemato) o como una mezcla que contiene diastereoisómeros. La separación de mezclas de isómeros ópticos para obtener enantiómeros puros es bien conocida en la técnica y se puede conseguir, por ejemplo, por cristalización fraccionada de sales con ácidos ópticamente activos (quiral) o por separación cromatográfica en columnas quirales.

Los productos químicos usados en las rutas sintéticas definidas en el presente documento pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores y grupos protectores y reactivos de desprotección de grupos. Los ejemplos de grupos protectores son t-butoxicarbonilo (Boc) y bencilo. Los métodos descritos antes también pueden incluir adicionalmente etapas, sea antes o después de las etapas descritas específicamente en el presente documento, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis de compuestos. Además, se pueden llevar a cabo varias etapas sintéticas en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser,

Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	terc-Butiloxicarbonilo
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EDC.HCl	Hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ES ⁺	Electropulverización
ESI ⁺	Ionización por electropulverización
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt	<i>N</i> -Hidroxibenzotriazol
HONB	endo- <i>N</i> -Hidroxibiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboximida
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
HPLC-MS	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento-Espectrometría de masas
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
Int	Compuesto intermedio
IPA	Isopropanol
LCMS	Cromatografía de líquidos-Espectrometría de masas
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
[MH] ⁺	Ion molecular protonado
MSD-TOF	Detector selectivo de masas-Tiempo de vuelo
NEM	<i>N</i> -Etilmorfolina

NMP	N-metilpirrolidona
PPh ₃	Trifenilfosfina
Proc	Procedimiento
sat.	saturado
MP	Material de partida
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

La cita de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye la definición de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos listados. La cita de una realización en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas.

La invención se ilustrará ahora además por los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos específicos a continuación deben considerarse simplemente ilustrativos y no limitantes del resto de la descripción en modo alguno. Sin más elaboración, se cree que el experto en la técnica puede usar, basándose en la descripción de la presente memoria, la presente invención en su extensión completa. Todas las referencias y publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan por este medio por referencia en su totalidad.

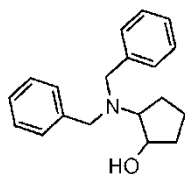
Ejemplos y compuestos intermedios

Métodos experimentales

Todos los reactivos eran de calidad comercial y se usaron como se recibieron sin purificación adicional salvo que se especifique lo contrario. Se usaron en todos los casos disolventes de calidad reactivos. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un MSD-TOF de Agilent conectado a un sistema de HPLC Agilent 1100. Durante los análisis se comprobó la calibración mediante dos masas y se corrigió automáticamente cuando era necesario. Los espectros se adquirieron en modo de electropulverización positivo. El intervalo de masas adquirido era m/z 100-1100. Se usó la detección del perfil de picos de masas. La HPLC analítica se llevó a cabo en un sistema Agilent 1100 usando una columna Phenomenex Synergi, RP-Hidro, 150 x 4,6 mm, 4 µm, con un caudal de 1,5 ml por min a 30°C y un gradiente de acetonitrilo (+TFA al 0,085%) en agua (+TFA al 0,1%) al 5-100% a lo largo de 7 min, (200-300 nm), salvo que se exponga otra cosa. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un sistema CombiFlash Companion equipado con columnas de sílice RediSep o GraceResolv o un sistema Flash Master Personal equipado con tubos Giga de sílice Strata SI-1 o en una columna de vidrio por gravedad (sílice ICN, 18-32 µm, 60 Å). La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un sistema Gilson (bomba Gilson 322 con bomba de equilibrado Gilson 321 e inyector automático Gilson 215) equipado con columnas Phenomenex Synergi Hidro RP 150 x 10 mm, ACE-5AQ, 100 x 21,20 mm o YMC ODS-A 100/150 x 20 mm. La cromatografía en columna de fase inversa se llevó a cabo en un sistema Gilson (bomba Gilson 321 y colector de fracciones Gilson FC204) equipado con columnas de sílice Merck LiChroprep® RP-18 (40-63 µm). Las irradiaciones con microondas se llevaron a cabo usando un microondas Biotage o CEM. Las hidrogenaciones se llevaron a cabo usando H-cube Thales o H-cube Midi. Los compuestos se nombraron automáticamente usando ACD 6.0. Todos los compuestos se secaron en un horno con vacío durante la noche. Los rendimientos se han redondeado al % más cercano. Cuando no se incluyen los rendimientos, se usaron los compuestos intermedios brutos. Las reacciones se siguieron por TLC, LCMS o HPLC. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente salvo que se indique otra cosa.

Compuesto intermedio 1

2-(Dibencilamino)ciclopentan-1-ol

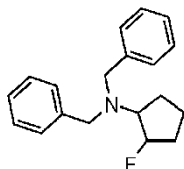


Se disolvieron hidrocloreto de 2-aminociclopentanol (500 mg, 3,63 mmol) y benzaldehído (810 mg, 7,63 mmol) en DCM (20 ml), se añadió NaBH(OAc)₃ (2,31 g, 10,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla

de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 , (40 ml), salmuera (30 ml) y se secó (MgSO_4). La mezcla de reacción se agitó con resina de isocianato durante 18 h, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (436 mg, 43%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ES^+): 282,1 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 2

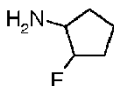
5 N,N-Dibencil-2-fluorociclopentan-1-amina



El compuesto intermedio 1 (400 mg, 1,42 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió DAST (344 mg, 2,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con solución ac. sat. de NaHCO_3 (40 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (330 mg, 82%) en forma de una goma marrón claro. LCMS (ES^+): 284,1 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 3

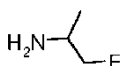
2-Fluorociclopentan-1-amina



El compuesto intermedio 2 (330 mg, 116 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10%. La solución en MeOH resultante se usó sin purificar. LCMS (ES^+): 104,0 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 4

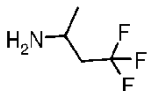
1-Fluoropropan-2-amina



Se disolvieron fluoroacetona (500 mg, 6,57 mmol), bencilamina (704 mg, 6,57 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,18 g, 19,7 mmol) en DCM (20 ml) y se agitaron durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (75 ml), salmuera (75 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml), se añadió Pd/C al 10% (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 d en atmósfera de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la solución en MeOH resultante se usó sin purificar. LCMS (ES^+): 77,8 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 5

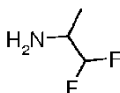
4,4,4-Trifluorobutan-2-amina



El compuesto intermedio 5 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 4 usando 4,4,4-trifluoro-2-butanona en lugar de fluoroacetona. LCMS (ES^+): 128,1 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 6

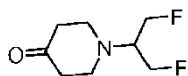
1,1-Difluoropropan-2-amina



El compuesto intermedio 6 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 4 usando 1,1-difluoroacetona en lugar de fluoroacetona. LCMS (ES^+): 96,0 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 7

1-(2-Fluoro-1-fluorometil-etil)-piperidin-4-ona

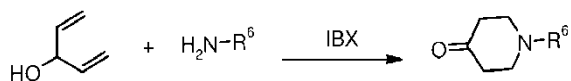


- 5 Se disolvieron 1,4-pentadien-3-ol (200 mg, 2,38 mmol) e IBX (999 mg, 3,57 mmol) en DCE (15 ml) y se calentaron a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con MeOH (10 ml) y se añadió 2-fluoro-1-fluorometil-etilamina (226 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 h. Se añadió resina de isocianato y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (160 mg, 38%) en forma de una goma naranja. LCMS (ES⁺): 178,1 [MH]⁺.

Compuestos intermedios 8-20

- 10 Los compuestos intermedios 8-20 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 7; véase la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Preparación de compuestos intermedios de piperidin-4-ona

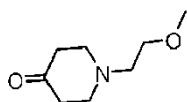


Int	Estructura	MP	Rendimiento	LCMS (ES+)	Nombre del compuesto intermedio
8		*	44%	156,2 [MH] ⁺	1-[(2R)-Butan-2-il]piperidin-4-ona
9		*	46%	156,2 [MH] ⁺	1-[(2S)-Butan-2-il]piperidin-4-ona
10		Int 4	37%	160,1 [MH] ⁺	1-(1-Fluoropropan-2-il)piperidin-4-ona
11		Int 6	38%	178,1 [MH] ⁺	1-(1,1-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-ona
12		*	33%	196,2 [MH] ⁺	1-[(2S)-1,1,1-Trifluoropropan-2-il]piperidin-4-ona
13		*	33%	196,2 [MH] ⁺	1-[(2R)-1,1,1-Trifluoropropan-2-il]piperidin-4-ona
14		*	29%	210,1 [MH] ⁺	1-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)piperidin-4-ona
15		Int 5	29%	210,1 [MH] ⁺	1-(4,4,4-Trifluorobutan-2-il)piperidin-4-ona
16		Int 3	20%	186,1 [MH] ⁺	1-(2-Fluorociclopentil)piperidin-4-ona
17		*	45%	204,1 [MH] ⁺	1-[(1R)-1-Feniletíl]piperidin-4-ona
18		*	39%	222,1 [MH] ⁺	1-[(1R)-1-(4-Fluorofenil)etil]piperidin-4-ona
19		*	43%	-	1-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]piperidin-4-ona
20		*	45%	216,1 [MH] ⁺	1-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]piperidin-4-ona

* Disponible en el comercio

Compuesto intermedio 21

1-(2-Metoxietil)piperidin-4-ona

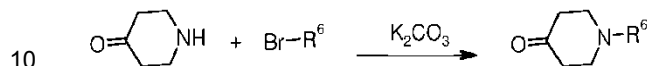


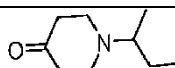
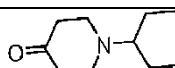
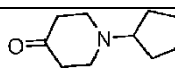
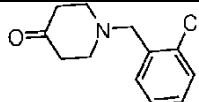
5 Se disolvieron hidrocloreto de 4-piperidona monohidrato (1,00 g, 6,50 mmol), éter de 2-bromoetil y metilo (1,00 g, 7,20 mmol) y K_2CO_3 (1,80 g, 13,0 mmol) en MeCN (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (30 ml), se agitó con resina de isocianato durante 2 h, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (180 mg, 18%) en forma de una goma incolora.

Compuestos intermedios 22-25

Los compuestos intermedios 22-25 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 21; véase la tabla 2 a continuación.

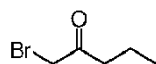
Tabla 2: Preparación de compuestos intermedios de piperidin-4-ona



Int	Estructura	Rendimiento	LCMS (ES+)	Nombre del compuesto intermedio
22		20%	156,2 [MH] ⁺	1-(Butan-2-il)piperidin-4-ona
23		11%	170,2 [MH] ⁺	1-(Pentan-3-il)piperidin-4-ona
24		11%	168,2 [MH] ⁺	1-Ciclopentilpiperidin-4-ona
25		91%	224,0 [MH] ⁺	1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-ona

Compuesto intermedio 26

1-Bromopentan-2-ona

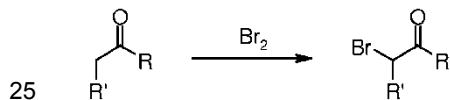


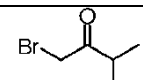
15 Se disolvió 2-pentanona (10,6 ml, 100 mmol) en MeOH (60 ml) y se enfrió a -5°C. Se añadió bromo (5,13 ml, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (200 ml), agua (200 ml), se secaron ($CaCl_2$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por
20 destilación en aparato Kugelrohr para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (8,22 g, 50%).

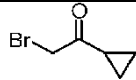
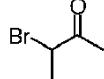
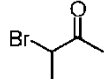
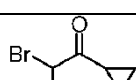
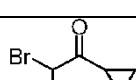
Compuestos intermedios 27-32

Los compuestos intermedios 27-32 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 26; véase la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Preparación de alfa-bromocetonas

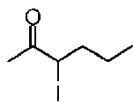


Int	Estructura	Rendimiento	Nombre del compuesto intermedio
27		61%	1-Bromo-3-metilbutan-2-ona

Int	Estructura	Rendimiento	Nombre del compuesto intermedio
28		97%	2-Bromo-1-ciclopropiletan-1-ona
29		32%	3-Bromobutan-2-ona
30		32%	3-Bromopentan-2-ona
31		50%	2-Bromo-1-ciclopropilpropan-1-ona
32		63%	2-Bromo-1-ciclopropilbutan-1-ona

Compuesto intermedio 33

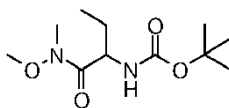
3-Yodohexan-2-ona



- 5 Se disolvieron 2-hexanona (4,94 ml, 39,9 mmol) y yodo (20,2 g, 79,9 mmol) en DME (100 ml) y se agitaron durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con tiosulfato potásico ac. 1 M (200 ml), Na₂CO₃ ac. 1 M (200 ml) y agua (100 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por destilación en aparato Kugelrohr (120°C, 1 mBar) para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón oscuro (2,46 g, 27%).

10 Compuesto intermedio 34

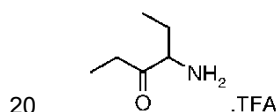
N-{1-[Metoxi(metil)carbamoi]propil}carbamato de terc-butilo



- 15 Se disolvieron ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-butírico (500 mg, 2,46 mmol), HBTU (1,03 g, 2,71 mmol) y DIPEA (1,22 ml, 7,38 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron durante 30 min. Se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (360 mg, 3,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (380 mg, 63%) en forma de un aceite de color crema. LCMS (ES⁺): 269,2 [MNa]⁺.

Compuesto intermedio 35

Ácido 4-aminohexan-3-ona 2,2,2-trifluoroacético

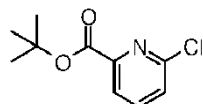


- 25 El compuesto intermedio 34 (4,97 g, 20,2 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se añadió bromuro de etilmagnesio (20,0 ml, 3,2 M en 2-metiltetrahidrofurano, 64,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se inactivó con solución ac. sat. de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. 1 M (200 ml), Na₂CO₃ ac. 1 M (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se añadió TFA (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se

concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (4,98 g) en forma de una goma roja. LCMS (ES⁺): 116,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 36

6-Cloropiridina-2-carboxilato de terc-butilo



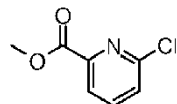
5

Se disolvió ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (5,00 g, 31,7 mmol) en DCM (150 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (5,45 ml, 63,5 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con DCM. El residuo se disolvió en THF (150 ml) y se añadió *tert*-butóxido potásico (3,39 mg, 47,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se inactivó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de NaHCO₃ (150 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,11 g, 46%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 236,1 [MNa]⁺.

10

Compuesto intermedio 37

6-Cloropiridina-2-carboxilato de metilo



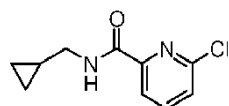
15

Se disolvió ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (15,0 g, 0,11 mol) en DCM (300 ml) y se añadieron DMF (1,5 ml) y cloruro de oxalilo (27,4 g, 0,22 mol) gota a gota a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se añadió gota a gota MeOH (50 ml) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente DCM (2 x 150 ml) para dar el compuesto del título bruto (16,5 g, 100%) en forma de un sólido verde. LCMS (ES⁺): 154,5 [MH]⁺.

20

Compuesto intermedio 38

6-Cloro-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida



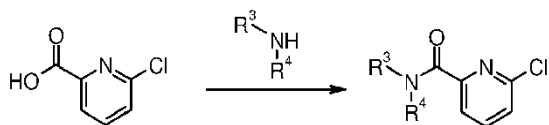
25

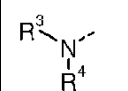
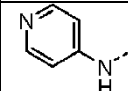
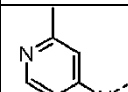
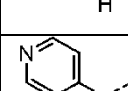
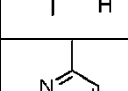
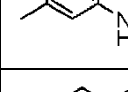
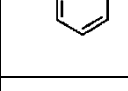
Se disolvió ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (5,00 g, 31,7 mmol) en DCM (100 ml) y se añadieron DMF (0,5 ml) y cloruro de oxalilo (6,54 ml, 76,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con DCM. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se añadieron DIPEA (22,6 ml, 127 mmol) y aminometilciclopropano (5,51 ml, 63,5 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (250 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (6,50 g, 97%) en forma de una goma marrón claro. LCMS (ES⁺): 211,2 [MH]⁺.

30 Compuestos intermedios 39-44

Los compuestos intermedios 39-44 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 38; véase la tabla 4 a continuación.

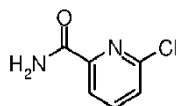
Tabla 4: Preparación de compuestos intermedios de 6-cloro-piridina-2-carboxamida



Int		Rendimiento bruto	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
39		37%	234,2 [MH] ⁺	6-Cloro-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida
40		100%	248,0 [MH] ⁺	6-Cloro-N-(2-metilpiridin-4-il)piridina-2-carboxamida
41		96%	248,2 [MH] ⁺	6-Cloro-N-(3-metilpiridin-4-il)piridina-2-carboxamida
42		46%	262,1 [MH] ⁺	6-Cloro-N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piridina-2-carboxamida
43		94%	248,3 [MH] ⁺	6-Cloro-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida
44		71%	254,2 [MH] ⁺	6-Cloro-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piridina-2-carboxamida

Compuesto intermedio 45

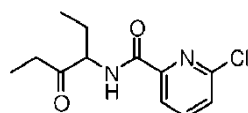
6-Cloropiridina-2-carboxamida



- 5 Se disolvieron ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (1,20 g, 7,62 mmol) y cloruro amónico (0,81 g, 15,2 mmol) en DMF (20 ml) y se añadieron DIPEA (5,31 ml, 30,5 mmol), HONB (2,05 g, 11,4 mmol) y HBTU (4,33 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se repartió entre DCM (50 ml) y HCl ac. 1 M (50 ml) y las fracciones acuosas se extrajeron con DCM (2 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. sat. de NaHCO₃ (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se recristalizó en MeOH/agua para dar el compuesto del título (1,12 g, 94%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 157,4 [MH]⁺.
- 10

Compuesto intermedio 46

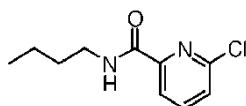
6-Cloro-N-(4-oxohexan-3-il)piridina-2-carboxamida



- 15 El compuesto intermedio 46 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 45, usando el compuesto intermedio 35 en lugar de cloruro amónico, para dar el compuesto del título bruto (33%) en forma de un aceite naranja. LCMS (ES⁺): 255,1 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 47

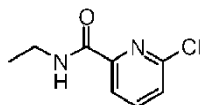
N-Butil-6-cloropiridina-2-carboxamida



- 5 Se disolvieron ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (500 mg, 3,17 mmol), EDC.HCl (1,34 g, 6,98 mmol) y HOBN (1,42 g, 7,93 mmol) en DCM (30 ml) y se añadieron NEM (914 mg, 7,93 mmol) y n-butilamina (376 μ l, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (2 x 20 ml), HCl ac. 1 M (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (321 mg, 48%) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES⁺): 213,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 48

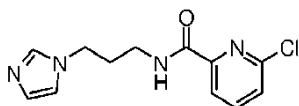
6-Cloro-N-etilpiridina-2-carboxamida



- 10 El compuesto intermedio 48 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 47, usando etilamina en lugar de n-butilamina para dar el compuesto del título bruto (45%) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES⁺): 185,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 49

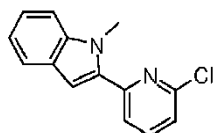
6-Cloro-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piridina-2-carboxamida



- 15 Se disolvió ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (1,00 g, 6,35 mmol) en DCM (20 ml) y se añadieron HOBt (1,03 g, 7,62 mmol), EDC.HCl (1,46 g, 7,62 mmol) y 1-(3-aminopropil)imidazol (0,95 g, 7,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (130 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml), salmuera (30 ml), agua (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua para dar el compuesto del título bruto (1,05 g, 63%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES⁺): 266 [MH]⁺.

- 20 Compuesto intermedio 50

2-(6-Cloropiridin-2-il)-1-metil-1H-indol

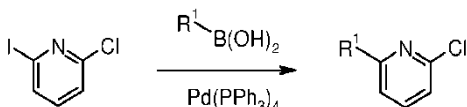


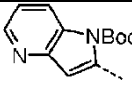
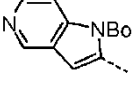
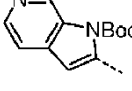
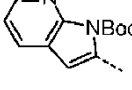
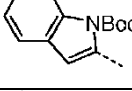
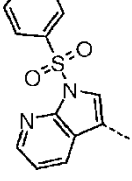
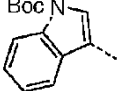
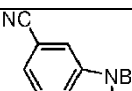
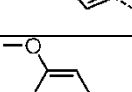
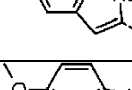
- 25 Se disolvieron 2-cloro-6-yodopiridina (400 mg, 1,67 mmol), ácido N-metilindol-2-borónico (292 mg, 1,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (154 mg, 0,13 mmol) y Na₂CO₃ (442 mg, 4,18 mmol) en agua (10 ml) y dioxano (10 ml) y se calentaron usando un aparato de microondas (110°C, absorción alta) durante 1 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y agua (30 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (30 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto (406 mg) en forma de una goma marrón. LCMS (ES⁺): 243,2 [MH]⁺.

Compuestos intermedios 51-60

- 30 Los compuestos intermedios 51-60 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 50; véase la tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Reacciones de Suzuki con 2-Cloro-6-yodopiridina

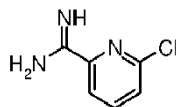


Int	R ¹	Rendimiento bruto	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
51		62%	330,3 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo
52		100%	330,3 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo
53		60%	330,3 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-1-carboxilato de terc-butilo
54		90%	330,3 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo
55		67%	329,0 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo
56		39%*	370,2 [MH] ⁺	2-[1-(Bencenosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-6-cloropiridina
57		78%	329,0 [MH] ⁺	3-(6-Cloropiridin-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo
58		100%	355,2 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo
59		100%	359,1 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-6-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo
60		100%	359,4 [MH] ⁺	2-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metoxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

*Usado el correspondiente derivado de éster de pinacol en lugar del ácido borónico

Compuesto intermedio 61

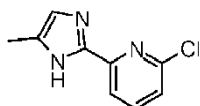
6-Cloropiridina-2-carboximidamida



- 5 Se disolvió 2-cloro-6-cianopiridina (11,2 g, 80,8 mmol) en EtOH (200 ml), se pasó HCl gaseoso a través de la solución durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se disolvió en una solución de amoníaco 7 M en MeOH (100 ml) y se agitó durante 3 d. El disolvente se separó a vacío y el residuo se trituró con EtOAc (3 x 50 ml) para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido de color rosa pálido (12,3 g, 98%). LCMS (ES⁺): 156,2 [MH]⁺.

10 Compuesto intermedio 62

2-Cloro-6-(5-metil-1H-imidazol-2-il)piridina

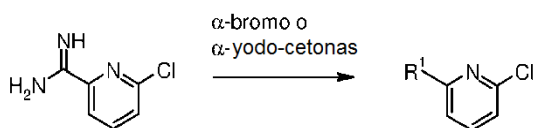


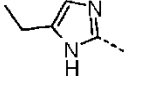
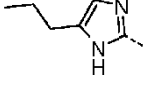
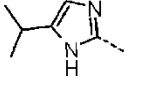
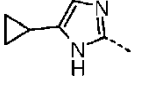
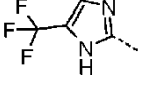
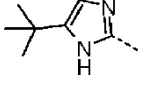
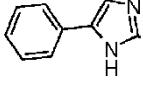
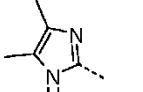
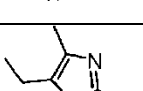
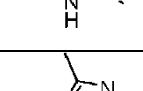
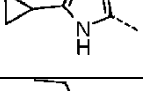
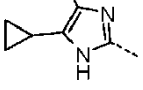
5 El compuesto intermedio 61 (500 mg, 3,21 mmol), bromoacetona (296 μ l, 3,53 mmol) y K_2CO_3 (444 mg, 3,21 mmol) se disolvieron en EtOH (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 h. Se añadió bromoacetona adicional (148 μ l, 1,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en Na_2CO_3 ac. 1 M (50 ml) y se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (420 mg, 68%) en forma de una goma naranja. LCMS (ES^+): 194,1 $[MH]^+$.

Compuestos intermedios 63-74

10 Los compuestos intermedios 63-74 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 62 usando el compuesto intermedio de alfa-bromocetona adecuado; véase la tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Preparación de imidazoles a partir del compuesto intermedio 61

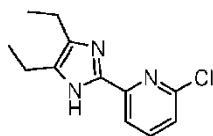


Int	R ¹	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
63		*	32%	-	2-Cloro-6-(5-etil-1H-imidazol-2-il)piridina
64		Int 26	77%	222,2 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(5-propil-1H-imidazol-2-il)piridina
65		Int 27	73%	222,1 [MH] ⁺	2-Cloro-6-[5-(propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]piridina
66		Int 28	88%	220,2 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridina
67		*	27%	248,1 [MH] ⁺	2-Cloro-6-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina
68		*	54%	236,2 [MH] ⁺	2-(5-Terc-butil-1H-imidazol-2-il)-6-cloropiridina
69		*	25%	256,2 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)piridina
70		Int 29	50%	208,1 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina
71		Int 30	42%	222,2 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina
72		Int 31	13%	234,1 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina
73		Int 32	15%	248,1 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(5-ciclopropil-4-etil-1H-imidazol-2-il)piridina
74		Int 33	45%	236,1 [MH] ⁺	2-Cloro-6-(4-metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)piridina

*Disponible en el comercio

Compuesto intermedio 75

2-Cloro-6-(4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)piridina

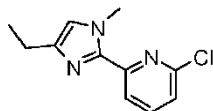


- 5 Se disolvieron el compuesto intermedio 46 (1,81 g, 7,11 mmol) y acetato amónico (274 mg, 3,55 mmol) en amoniaco 7 M en metanol (15 ml) y se calentaron usando un aparato de microondas a 100°C durante 30 min y a 120°C durante 30 min. Se añadió acetato amónico adicional (1,00 g, 13,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un

aparato de microondas a 120°C durante 2 h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,54 g, 92%) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ES⁺): 236,1 [MH]⁺.

5 Compuesto intermedio 76

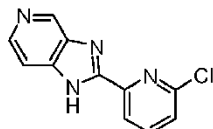
2-Cloro-6-(4-etil-1-metil-1H-imidazol-2-il)piridina



10 Se disolvieron el compuesto intermedio 63 (203 mg, 0,98 mmol) y NaH (47,0 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,17 mmol) en THF (10 ml), se añadió yodometano (67,0 µl, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite amarillo pálido (212 mg, 98%). LCMS (ES⁺): 222,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 77

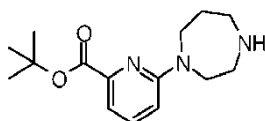
2-Cloro-6-{1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il}piridina



15 Se disolvieron ácido 6-cloropiridina-2-carboxílico (2,00 g, 12,7 mmol), 3,4-diaminopiridina (1,52 g, 14,0 mmol) y DIPEA (2,43 ml, 14,0 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió HBTU (5,29 g, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac. 1 M (2 x 100 ml), agua (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en AcOH y se calentó a 120°C durante 50 min. El disolvente se separó a vacío y el residuo se suspendió en Na₂CO₃ ac. 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y recristalización en MeOH para dar el compuesto del título (534 mg, 37%) en forma de un sólido blanco.

Compuesto intermedio 78

25 6-(1,4-Diazepan-1-il)piridina-2-carboxilato de terc-butilo

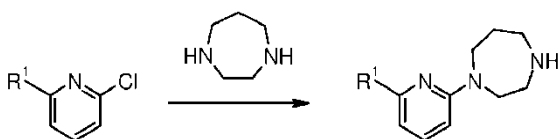


30 El compuesto intermedio 36 (3,00 g, 14,0 mmol) se disolvió en DMA (60 ml) y se añadió homopiperazina (7,03 g, 70,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (180°C, absorción alta) durante 35 min y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (3,37 g, 87%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 278,1 [MH]⁺.

Compuestos intermedios 79-118

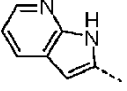
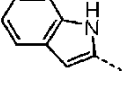
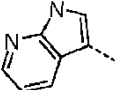
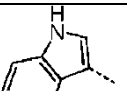
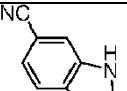
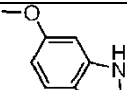
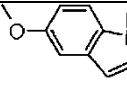
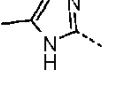
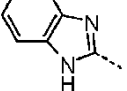
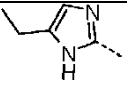
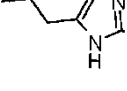
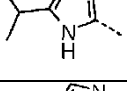
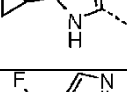
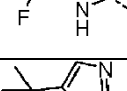
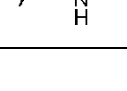
Los compuestos intermedios 79-118 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 78, haciendo reaccionar 6-cloro-2-sustituido-piridinas con homopiperazina; véase la tabla 7 a continuación.

35 Tabla 7: Preparación de compuestos intermedios 6-(1,4-diazepan-1-il)-2-sustituido-piridina



Int	R ¹	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
79		Int 45	-	221,2 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida
80		Int 48	66%	249,6 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-etilpiridina-2-carboxamida
81		Int 38	87%	275,4 [MH] ⁺	N-(Ciclopropilmetil)-6-(1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida
82		Int 47	63%	277,7 [MH] ⁺	N-Butil-6-(1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida
83		Int 39	90%	298,2 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida
84		Int 40	78%	312,2 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(2-metilpiridin-4-il)piridina-2-carboxamida
85		Int 41	-	312,2 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(3-metilpiridin-4-il)piridina-2-carboxamida
86		Int 42	70%	326,3 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piridina-2-carboxamida
87		Int 43	80%	312,4 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida
88		Int 44	-	318,3 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piridina-2-carboxamida
89		Int 49	76%	-	6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piridina-2-carboxamida
90		Int 50	-	307,2 [MH] ⁺	2-[6-(1,4-Diazepan-1-il)piridin-2-il]-1-metil-1H-indol
91		Int 51*	-	294,4 [MH] ⁺	1-(6-{1H-Pirrol[3,2-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-1,4-diazepano
92		Int 52*	90%	294,4 [MH] ⁺	1-(6-{1H-Pirrol[3,2-c]piridin-2-il}piridin-2-il)-1,4-diazepano
93		Int 53*	-	294,4 [MH] ⁺	1-(6-{1H-Pirrol[2,3-c]piridin-2-il}piridin-2-il)-1,4-diazepano

ES 2 699 470 T3

Int	R ¹	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
94		Int 54*	-	294,4 [MH] ⁺	1-(6-{1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-1,4-diazepano
95		Int 55*	-	293,1 [MH] ⁺	2-[6-(1,4-Diazepan-1-il)piridin-2-il]-1H-indol
96		Int 56*	-	294,4 [MH] ⁺	1-(6-{1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}piridin-2-il)-1,4-diazepano
97		Int 57*	90%	293,1 [MH] ⁺	3-[6-(1,4-Diazepan-1-il)piridin-2-il]-1H-indol
98		Int 58*	-	318,2 [MH] ⁺	2-[6-(1,4-Diazepan-1-il)piridin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
99		Int 59*	-	323,2 [MH] ⁺	2-[6-(1,4-Diazepan-1-il)piridin-2-il]-6-metoxi-1H-indol
100		Int 60*	-	323,4 [MH] ⁺	2-[6-(1,4-Diazepan-1-il)piridin-2-il]-5-metoxi-1H-indol
101		Int 62	-	258,3 [MH] ⁺	1-[6-(5-Metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
102		Int 77	74%	295,2 [MH] ⁺	1-(6-{1H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il}piridin-2-il)-1,4-diazepano
103		Int 63	26%	272 [MH] ⁺	1-[6-(5-Etil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
104		Int 64	-	286,3 [MH] ⁺	1-[6-(5-Propil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
105		Int 65	-	286,3 [MH] ⁺	1-[6-[5-(Propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]-1,4-diazepano
106		Int 66	-	284,2 [MH] ⁺	1-[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
107		Int 67	61%	312,3 [MH] ⁺	1-[6-[5-(Trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]-1,4-diazepano
108		Int 68	-	300,3 [MH] ⁺	1-[6-(5-terc-Butil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano

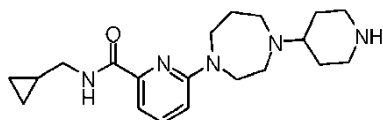
Int	R ¹	MP	Rendimiento bruto	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
109		Int 69	-	320,3 [MH] ⁺	1-[6-(5-Fenil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
110		Int 70	-	272,2 [MH] ⁺	1-[6-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
111		Int 71	-	286,3 [MH] ⁺	1-[6-(5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
112		Int 75	-	300,3 [MH] ⁺	1-[6-(4,5-Dietil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
113		Int 72	83%	298,2 [MH] ⁺	1-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
114		Int 73	73%	312,3 [MH] ⁺	1-[6-(5-Ciclopropil-4-etil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
115		Int 74	-	300,2 [MH] ⁺	1-[6-(4-Metil-5-propil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
116		#	58%	203,1 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)piridina-2-carbonitrilo
117		Int 76	-	286,2 [MH] ⁺	1-[6-(4-Etil-1-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano
118		Int 37	46%	236,6 [MH] ⁺	6-(1,4-Diazepan-1-il)piridina-2-carboxilato de metilo

*El grupo protector Boc/bencenosulfonilo se elimina durante el curso de la reacción

#Disponible en el comercio

Compuesto intermedio 119

N-(Ciclopropilmetil)-6-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida



5

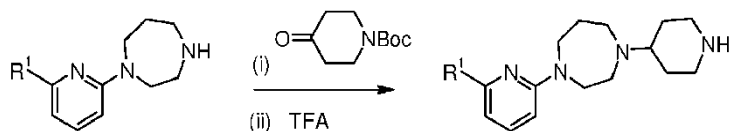
El compuesto intermedio 81 (1,50 g, 5,50 mmol) y éster terc-butilico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,09 g, 5,50 mmol) se disolvieron en DCM (30 ml) y se añadió NaBH(OAc)₃ (5,79 g, 27,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 d, se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (2 x 75 ml), salmuera (75 ml) y se secó (MgSO₄). La mezcla de reacción se agitó con resina de isocianato durante 2 h y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (40 ml), se añadió TFA (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se desaló (K₂CO₃ en DCM) y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (600 mg, 31%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES⁺): 357,8 [MH]⁺.

10

Compuestos intermedios 120-124

Los compuestos intermedios 120-124 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 119, haciendo reaccionar 6-(1,4-diazepan-1-il)-2-sustituido-piridinas con éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico y eliminando el grupo protector Boc; véase la tabla 8 a continuación.

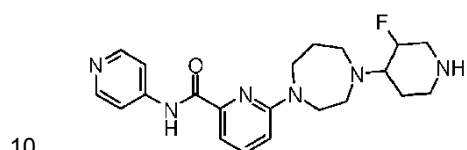
5 Tabla 8: Preparación de compuestos intermedios de 6-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-2-sustituido-piridina



Int	R ¹	MP	Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
120		Int 79	33%	304,2 [MH] ⁺	6-[4-(Piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida
121		Int 80	-	-	N-Etil-6-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida
122		Int 82	-	-	N-Butil-6-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida
123		Int 89	38%	-	N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-6-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida
124		Int 118	33%	319,7 [MH] ⁺	6-[4-(Piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxilato de metilo

Compuesto intermedio 125

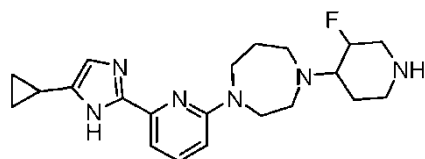
6-[4-(3-Fluoropiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 125 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 119, usando el compuesto intermedio 83 en lugar del compuesto intermedio 81 y 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, para dar el compuesto del título (9%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES⁺): 399,4 [MH]⁺.

15 Compuesto intermedio 126

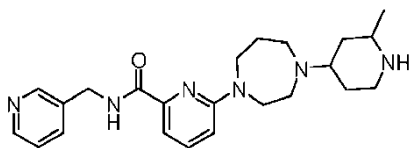
1-[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-1,4-diazepano



El compuesto intermedio 126 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 119, usando el compuesto intermedio 106 en lugar del compuesto intermedio 81 y 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, para dar el compuesto del título (1%) en forma de un sólido amarillo pálido.

Compuesto intermedio 127

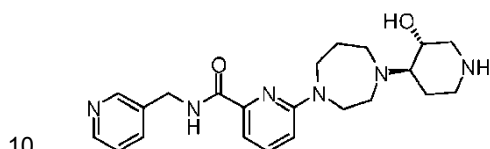
6-[4-(2-Metilpiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida



- 5 El compuesto intermedio 127 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 119, usando el compuesto intermedio 87 en lugar del compuesto intermedio 81 y 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, para dar el compuesto del título (49%) en forma de una goma incolora.

Compuesto intermedio 128

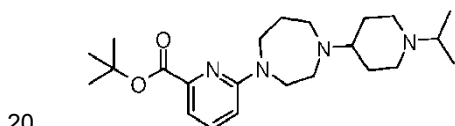
6-[4-[(3R,4R)-3-Hidroxipiperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil) piridina-2-carboxamida



- 10 El compuesto intermedio 87 (2,00 g, 7,29 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y se añadieron 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (4,36 g, 21,9 mmol) y Et₃N (2,03 ml, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto.

Compuesto intermedio 129

6-[4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxilato de terc-butilo

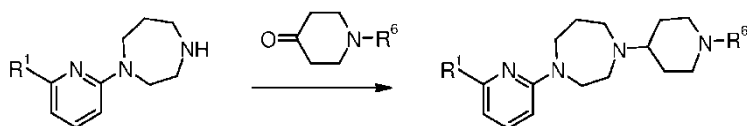


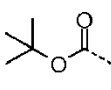
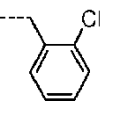





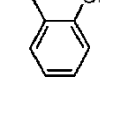
- 20 El compuesto intermedio 78 (3,37 g, 12,2 mmol) se disolvió en DCM (125 ml) y se añadieron 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona (3,61 ml, 24,3 mmol) y NaBH(OAc)₃ (12,9 g, 60,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (250 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (150 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,29 g, 67%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 403,5 [MH]⁺.

Compuestos intermedios 130-133

Los compuestos intermedios 130-133 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 129, por alquilación reductora de 6-(1,4-diazepan-1-il)-2-sustituido-piridinas; véase la tabla 9 a continuación.

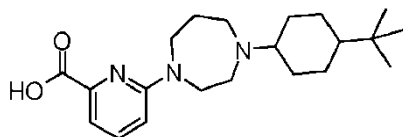
- 30 Tabla 9: Alquilación reductora de 6-(1,4-diazepan-1-il)-2-sustituido-piridinas



Int	R ¹	R ⁶	MP/ Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
130			Int 25 Int 78 67%	403,5 [MH] ⁺	6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxilato de terc-butilo
131			Int 116 45%	328,2 [MH] ⁺	6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carbonitrilo
132			Int 8 Int 116 1%	342,2 [MH] ⁺	6-(4-{1-[(2R)-Butan-2-il]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carbonitrilo
133			Int 25 Int 124 26%	443,7 [MH] ⁺	6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxilato de metilo

Compuesto intermedio 134

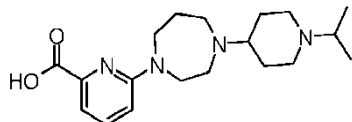
Ácido 6-[4-(4-terc-butilciclohexil)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxílico



- 5 El compuesto intermedio 78 (1,00 g, 3,61 mmol) y 4-terc-butilciclohexanona (560 mg, 3,61 mmol) se disolvieron en DCM (50 ml) y se añadió NaBH(OAc)₃ (3,06 g, 14,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d, se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (100 ml), salmuera (75 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (75 ml) y TFA (6 ml) y se agitó durante 8 d. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (536 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 360,5 [MH]⁺.
- 10

Compuesto intermedio 135

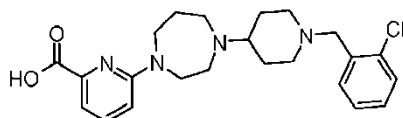
Ácido 6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxílico



- 15 El compuesto intermedio 129 (3,29 g, 8,17 mmol) se disolvió en DCM (80 ml), se añadió TFA (40 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se neutralizó con Na₂CO₃ ac. 1 M. La solución acuosa se lavó con DCM, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (2,19 g, 77%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 347,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 136

Ácido 6-(4-{1-[(2-clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxílico

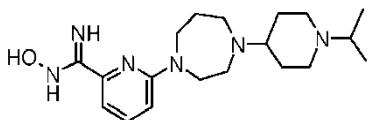


20

El compuesto intermedio 136 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 135, usando el compuesto intermedio 130 en lugar del compuesto intermedio 129 para dar el compuesto del título (77%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 347,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 137

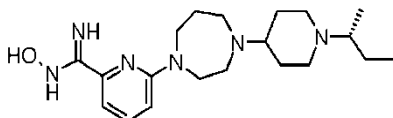
- 5 N-Hidroxi-6-[4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboximidamida



- 10 El compuesto intermedio 131 (830 mg, 2,53 mmol) se disolvió en EtOH (20 ml) y se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (880 mg, 12,7 mmol) y NaHCO₃ (1,06 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el precipitado se separó por filtración. Las aguas madre se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto (910 mg, 99%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES⁺): 361,1 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 138

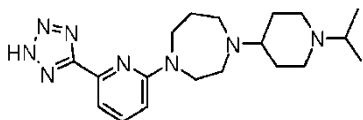
- 1-[6-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



- 15 El compuesto intermedio 138 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 137, usando el compuesto intermedio 132 en lugar del compuesto intermedio 131, para dar el compuesto del título bruto (65%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 375,3 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 139

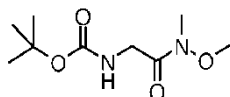
- 1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano



- 20 El compuesto intermedio 131 (982 mg, 3,00 mmol), NaN₃ (215 mg, 3,30 mmol) y NH₄Cl (250 mg, 4,50 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y se calentaron a 120°C durante 4 h. Se añadió NH₄Cl adicional (125 mg, 2,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 5,5 h. El disolvente se separó a vacío, se añadió NaN₃ (100 mg, 1,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 7 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (168 mg, 15%) en forma de un sólido rojo oscuro.

Compuesto intermedio 140

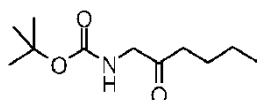
- N-[[Metoxi(metil)carbamoil]metil]carbamato de terc-butilo



- 30 Se disolvió ácido 2-[[terc-butoxi]carbonil]amino]acético (5,00 g, 28,5 mmol) en DCM (50 ml), se añadió CDI (5,09 g, 31,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,06 g, 31,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió EtOAc (150 ml) y la mezcla de reacción se lavó con HCl ac. 1 M (50 ml), solución ac. sat. de NaHCO₃ (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (5,13 g, 82%) en forma de un sólido blanco.

Compuesto intermedio 141

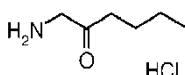
- 35 N-(2-Oxohexil)carbamato de terc-butilo



- 5 El compuesto intermedio 140 (1,09 g, 5,00 mmol) se disolvió en THF (10 ml) a -10°C , se añadió cloruro de n-butilmagnesio (7,50 ml, 2,0 M en THF, 15,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución ac. sat. de NH_4Cl (60 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (1,00 g, 93%) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 142

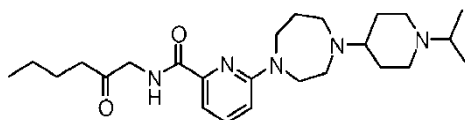
Hidrocloruro de 1-aminohexan-2-ona



- 10 El compuesto intermedio 141 (995 mg, 4,62 mmol) se disolvió en HCl (10 ml, 4,0 M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (653 mg, 94%) en forma de un sólido blanquecino.

Compuesto intermedio 143

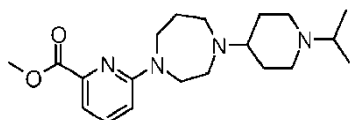
N-(2-Oxohexil)-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida



- 15 Se disolvieron el compuesto intermedio 142 (252 mg, 1,66 mmol), compuesto intermedio 135 (1,33 g, 1,66 mmol) y HBTU (760 mg, 1,99 mmol) en DCM (7,5 ml) y DMF (2,5 ml), se añadió DIPEA (1,72 g, 13,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (457 mg, 62%) en forma de un sólido blanquecino.

Compuesto intermedio 144

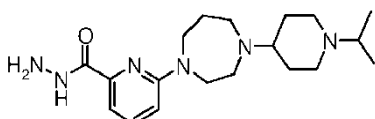
6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxilato de metilo



- 25 El compuesto intermedio 129 (105 mg, 0,26 mmol) se disolvió en HCl (2 ml, 4,0 M en dioxano) y DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió MeOH (4 ml), la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 7,5 h y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y solución ac. sat. de NaHCO_3 , y la fracción orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (59,0 mg, 63%) en forma de un aceite naranja.

Compuesto intermedio 145

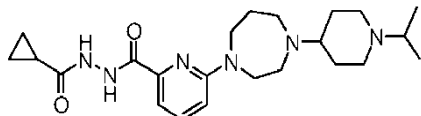
- 30 6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carbohidrazida



- 35 Se disolvieron el compuesto intermedio 144 (300 mg, 0,83 mmol) e hidrazina hidrato (280 mg, 5,60 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitaron durante la noche. Los disolventes se separaron a vacío, el residuo se disolvió en MeOH y los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (265 mg, 89%) en forma de un vidrio amarillo pálido.

Compuesto intermedio 146

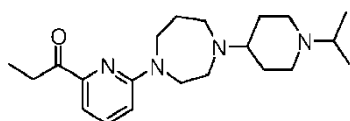
N'-[(6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridin-2-il)carbonil]ciclopropanocarbohidrazida



5 Se disolvieron el compuesto intermedio 145 (60,0 mg, 0,16 mmol) y Et₃N (81,0 mg, 0,80 mmol) en DCM, se enfriaron a 0°C y se añadió una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (16,7 mg, 0,16 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió DCM y la mezcla de reacción se lavó dos veces con solución ac. sat. de Na₂CO₃, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (58,0 mg, 85%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES⁺): 429 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 147

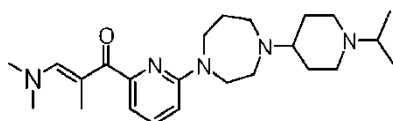
1-(6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridin-2-il)propan-1-ona



10 El compuesto intermedio 131 (320 mg, 0,98 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (1,50 ml, 2,0 M en THF, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. sat. de NH₄Cl (20 ml) y solución ac. sat. de Na₂CO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto (300 mg, 85%) en forma de una goma naranja.

Compuesto intermedio 148

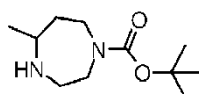
(2E)-3-(Dimetilamino)-2-metil-1-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridin-2-il)prop-2-en-1-ona



20 El compuesto intermedio 147 (300 mg, 0,84 mmol) se disolvió en DMF/DMA (3 ml) y se calentó a reflujo durante la noche. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (45,0 mg, 20%) en forma de una goma naranja. LCMS (ES⁺): 414,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 149

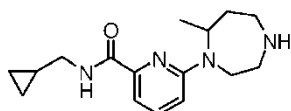
5-Metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo



25 Se disolvió 5-metil-[1,4]diazepan (600 mg, 5,25 mmol) en DMF (7,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,03 g, 4,70 mmol) y trietilamina (3,60 ml, 26,0 mmol) en DCM (1 ml) a lo largo de 3 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con NaOH ac. 2 M (10 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (194 mg, 17%) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ES⁺): 215,3 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 150

N-(Ciclopropilmetil)-6-(7-metil-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida

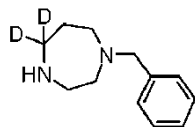


35

- 5 Se disolvieron el compuesto intermedio 38 (60,5 mg, 0,29 mmol), compuesto intermedio 149 (123 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (200 μ l, 1,15 mmol) en NMP (750 μ l) y se calentaron usando un aparato de microondas (185°C, alta absorción) durante 80 min. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (1 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título bruto (50,0 mg) en forma de un aceite marrón. LCMS (ES^+): 289,4 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 151

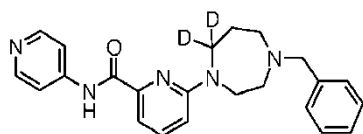
1-Bencil-5,5-dideuterio-1,4-diazepano



- 10 Se disolvió 1-bencil-1,4-diazepan-5-ona (2,00 g, 9,79 mmol) en THF (40 ml), se añadió gota a gota LiAlD_4 (9,80 ml, 2,0 M en THF, 19,6 mmol) a lo largo de 5 min y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. sat. de NaHCO_3 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (1,80 g, 96%) en forma de una goma amarillo pálido.

Compuesto intermedio 152

- 15 6-(4-Bencil-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

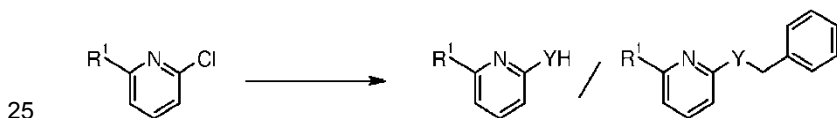


- 20 Se disolvieron el compuesto intermedio 39 (800 mg, 3,42 mmol) y el compuesto intermedio 151 (988 mg, 5,14 mmol) en NMP (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (200°C, absorción alta) durante 3 h. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (320 mg, 24%) en forma de una goma amarillo pálido. LCMS (ES^+): 390,4 $[\text{MH}]^+$.

Compuestos intermedios 153-156

Los compuestos intermedios 153-156 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 152, haciendo reaccionar 6-cloro-2-sustituido-piridinas con homopiperazinas sustituidas; véase la tabla 10 a continuación.

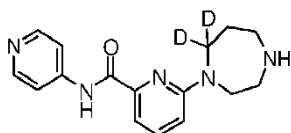
Tabla 10: Preparación de compuestos intermedios de piperidin-4-ona



Int	Estructura	MP/ Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
153		Int 38 Int 151 48%	277,4 [MH] ⁺	6-(4-Bencil-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)- N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida
154		Int 39 53%	312,4 [MH] ⁺	6-(6-Metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il) piridina-2-carboxamida
155		Int 38 47%	291,1 [MH] ⁺	N-(Ciclopropilmetil)-6-(6-hidroxi-1,4- diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida
156		Int 38 93%	289,4 [MH] ⁺	N-(Ciclopropilmetil)-6-(5-metil-1,4-diazepan- 1-il)piridina-2-carboxamida

Compuesto intermedio 157

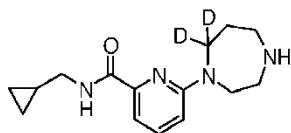
6-(7,7-Dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



- 5 El compuesto intermedio 152 (315 mg, 0,81 mmol) se disolvió en MeOH (60 ml) y se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1ml/min) sobre Pd/C al 10%. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (186 mg, 77%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 300,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 158

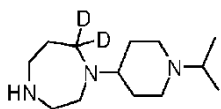
N-(Ciclopropilmetil)-6-(7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida



- 10 El compuesto intermedio 158 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 157, usando el compuesto intermedio 153 en lugar del compuesto intermedio 152, para dar el compuesto del título (48%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES⁺): 277,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 159

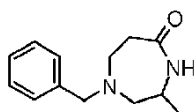
- 15 7,7-Dideuterio-1-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



5 Se disolvieron el compuesto intermedio 151 (150 mg, 0,78 mmol), 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona (110 mg, 0,78 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (496 mg, 2,34 mmol) en DCM (15 ml) y se agitaron durante 4 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (40 ml), salmuera (40 ml), se secó (MgSO_4) y se agitó con resina de isocianato durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10%. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (135 mg, 76%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES^+): 228,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 160

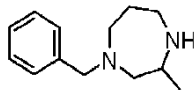
10 1-Bencil-3-metil-1,4-diazepan-5-ona



15 Se disolvió 1-bencil-3-metil-piperidin-4-ona (5,00 g, 24,6 mmol) en CHCl_3 (50 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota H_2SO_4 conc. (12 ml). Se añadió NaN_3 (3,20 g, 49,2 mmol) en porciones a lo largo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a 50°C durante 2 h. Se añadió agua helada (120 ml) y la mezcla de reacción se neutralizó con NaOH, se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (4,86 g, 91%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS (ES^+): 219,3 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 161

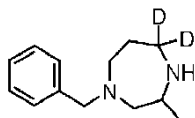
1-Bencil-3-metil-1,4-diazepano



20 El compuesto intermedio 160 (4,86 g, 22,3 mmol) se disolvió en Et_2O (100 ml) y se añadió gota a gota LiAlH_4 (11,7 ml, 4,0 M en Et_2O , 46,8 mmol) a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se inactivó con agua, se filtró, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (4,15 g, 91%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES^+): 205,3 $[\text{MH}]^+$.

25 Compuesto intermedio 162

1-Bencil-5,5-dideuterio-3-metil-1,4-diazepano

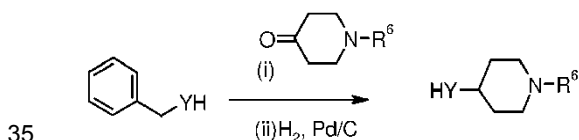


El compuesto intermedio 162 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 161, usando LiAlD_4 en lugar de LiAlH_4 , para dar el compuesto del título bruto (84%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES^+): 207,3 $[\text{MH}]^+$.

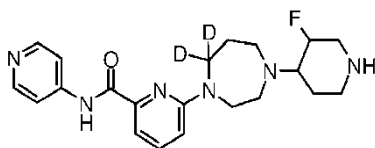
30 Compuestos intermedios 163-172

Los compuestos intermedios 163-172 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 159, por alquilación reductora de homopiperazinas sustituidas con bencilo con la cetona adecuada y posteriormente desbencilación; véase la tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Preparación de compuestos intermedios de piperidin-4-il-homopiperazina



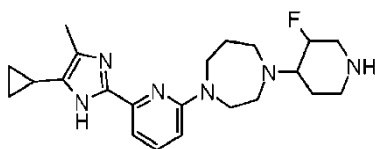
Int	Estructura	MP/ Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
163		Int 151 99%	286,5 [MH] ⁺	4-(7,7-Dideuterio-1,4-diazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
164		Int 151 Int 8 47%	242,3 [MH] ⁺	1-{1-[(2R)-Butan-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dideuterio-1,4-diazepano
165		Int 151 Int 9 75%	242,3 [MH] ⁺	1-{1-[(2S)-Butan-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dideuterio-1,4-diazepano
166		Int 151 Int 12 46%	282,3 [MH] ⁺	7,7-Dideuterio-1-{1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il}-1,4-diazepano
167		Int 151 Int 24 30%	254,3 [MH] ⁺	1-(1-Ciclopentilpiperidin-4-il)-7,7-dideuterio-1,4-diazepano
168		Int 161 69%	240,4 [MH] ⁺	2-Metil-1-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano
169		Int 162 62%	242,5 [MH] ⁺	7,7-Dideuterio-2-metil-1-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano
170		Int 162 Int 12 54%	296,5 [MH] ⁺	7,7-Dideuterio-2-metil-1-{1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il}-1,4-diazepano
171		 45%	300,3 [MH] ⁺	4-(7,7-Dideuterio-2-metil-1,4-diazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
172		 [MH] ⁺	252,2 [MH] ⁺	6-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano



5 Se disolvieron el compuesto intermedio 157 (75,0 mg, 0,25 mmol) y 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (54,4 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (266 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 d, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (40 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y se disolvió en MeOH (10 ml) y TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título.

Compuesto intermedio 177

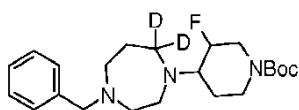
1-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-4-(3-fluoropiperidin-4-il)-1,4-diazepano



10 El compuesto intermedio 177 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 176, usando el compuesto intermedio 113 en lugar del compuesto intermedio 157, para dar el compuesto del título bruto (100%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES^+): 399,2 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 178

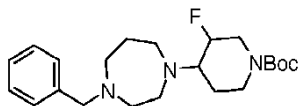
15 4-(4-Bencil-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



20 Se disolvieron el compuesto intermedio 151 (400 mg, 2,08 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxílico (452 mg, 2,08 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,32 g, 6,24 mmol) en DCM (25 ml) y se agitó durante 4 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (40 ml), salmuera (40 ml), se secó (MgSO_4) y se agitó con resina de isocianato durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (480 mg, 59%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES^+): 394,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 179

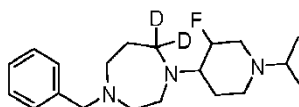
4-(4-Bencil-1,4-diazepan-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



25 El compuesto intermedio 179 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 178, usando 1-bencil-1,4-diazepan en lugar del compuesto intermedio 151, para dar el compuesto del título bruto (42%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES^+): 392,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 180

30 1-Bencil-4-[3-fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-5,5-dideuterio-1,4-diazepano

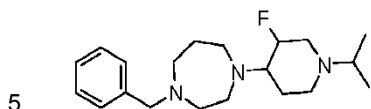


35 El compuesto intermedio 178 (480 mg, 1,22 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y TFA (2 ml) y se agitó durante 18 h. Los disolventes se separaron a vacío, el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadieron acetona (142 mg, 2,44 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,29 g, 6,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (25 ml), se secó (MgSO_4) y se agitó con resina de isocianato durante 18 h.

La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (300 mg, 73%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES⁺): 336,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 181

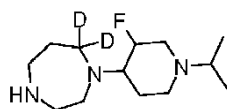
1-Bencil-4-[3-fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



El compuesto intermedio 181 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 180, usando el compuesto intermedio 179 en lugar del compuesto intermedio 178, para dar el compuesto del título (71%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 334,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 182

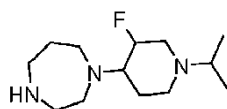
10 1-[3-Fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dideuterio-1,4-diazepano



El compuesto intermedio 180 se disolvió en MeOH (30 ml) y se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10%. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (155 mg, 71%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES⁺): 246,4 [MH]⁺.

15 Compuesto intermedio 183

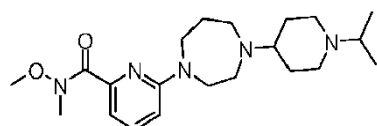
1-[3-Fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



20 El compuesto intermedio 183 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 182, usando el compuesto intermedio 181 en lugar del compuesto intermedio 180, para dar el compuesto del título bruto (73%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES⁺): 244,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 184

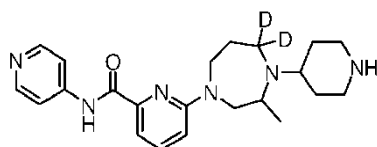
N-Metoxi-N-metil-6-[4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida



25 Se disolvieron el compuesto intermedio 135 (500 mg, 1,44 mmol), hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (422 mg, 4,33 mmol), DIPEA (1,76 ml, 10,1 mmol) y HBTU (547 mg, 1,44 mmol) en DMF (8 ml) y se agitaron durante 20 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (380 mg, 68%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 390,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 185

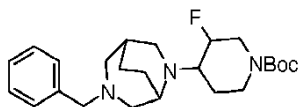
30 6-[5,5-Dideuterio-3-metil-4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 185 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 175, usando el compuesto intermedio 171 en lugar del compuesto intermedio 163, para dar el compuesto del título (21%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 397,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 186

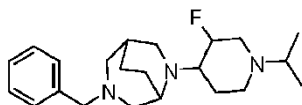
4-[3-Bencil-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-6-il]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 El compuesto intermedio 186 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 178, usando 3-bencil-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano en lugar del compuesto intermedio 151, para dar el compuesto del título (93%) en forma de una goma amarillo pálido. LCMS (ES⁺): 418,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 187

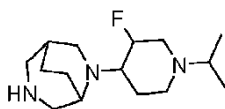
3-Bencil-6-[3-fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano



- 10 El compuesto intermedio 187 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 180, usando el compuesto intermedio 186 en lugar del compuesto intermedio 178, para dar el compuesto del título (90%) en forma de una goma amarillo pálido. LCMS (ES⁺): 360,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 188

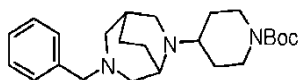
6-[3-Fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano



- 15 El compuesto intermedio 188 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 182, usando el compuesto intermedio 187 en lugar del compuesto intermedio 180, para dar el compuesto del título (44%) en forma de una goma amarillo pálido. LCMS (ES⁺): 270,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 189

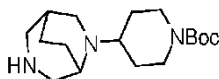
- 20 4-[3-Bencil-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto intermedio 189 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 186, usando 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxílico, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 400,3 [MH]⁺.

- 25 Compuesto intermedio 190

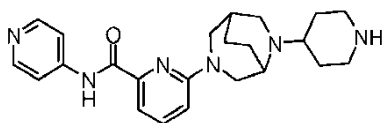
4-[3,6-Diazabicyclo[3.2.2]nonan-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 30 El compuesto intermedio 189 (1,29 g, 3,24 mmol) se disolvió en MeOH (100 ml) y se hidrogenó usando un H-cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10%. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (596 mg, 60%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 310,3 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 191

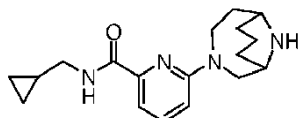
6-[6-(Piperidin-4-il)-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il]-N-(piridin-4-il)piperidina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 191 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 175, usando el compuesto intermedio 190 en lugar del compuesto intermedio 163, para dar el compuesto del título bruto (42%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 407,2 [MH]⁺.

5 Compuesto intermedio 192

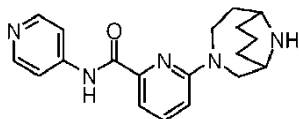
N-(Ciclopropilmetil)-6-{3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-3-il}piridina-2-carboxamida



10 Se suspendieron 10-bencil-3,10-diaza-biciclo[4.3.1]decano (785 mg, 3,41 mmol), el compuesto intermedio 174 (790 mg, 3,10 mmol), carbonato de cesio (1,00 g, 3,04 mmol), acetato de paladio (45,0 mg, 0,20 mmol) y BINAP (192 mg, 0,31 mmol) en dioxano (25 ml), se desgasificaron y se calentaron a 95°C durante 18 h. Los disolventes se separaron a vacío, el residuo se diluyó con DCM, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en EtOH (20 ml) y se hidrogenó usando un balón de hidrógeno a 50°C sobre Pd(OH)₂/C al 10% durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con EtOH y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (89,0 mg, 49%).

15 Compuesto intermedio 193

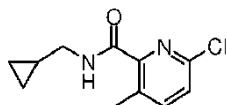
6-{3,10-Diazabicyclo[4.3.1]decan-3-il}-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



20 El compuesto intermedio 193 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 192, usando el compuesto intermedio 39 en lugar del compuesto intermedio 174, para dar el compuesto del título bruto (28%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 338,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 194

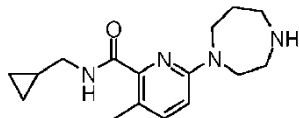
6-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-metilpiridina-2-carboxamida



25 Se disolvieron ácido 6-cloro-3-metilpiridina-2-carboxílico (595 mg, 3,47 mmol), aminometilciclopropano (356 µl, 4,16 mmol), EDC.HCl (1,46 g, 7,63 mmol), HOBN (1,54 g, 8,67 mmol) y NEM (1,10 ml, 8,67 mmol) en DCM (30 ml) y se agitaron durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (30 ml), HCl ac. 1 M (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (215 mg, 28%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ES⁺): 225,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 195

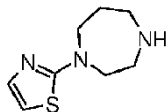
30 N-(Ciclopropilmetil)-6-(1,4-diazepan-1-il)-3-metilpiridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 195 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 81, usando el compuesto intermedio 194 en lugar del compuesto intermedio 38, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 289,2 [MH]⁺.

35 Compuesto intermedio 196

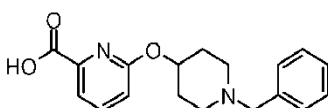
1-(1,3-Tiazol-2-il)-1,4-diazepono



5 Se disolvieron 2-bromotiazol (1,00 g, 6,10 mmol) y homopiperazina (2,44 g, 24,4 mmol) en DMA (1 ml) y se calentaron usando un aparato de microondas (180°C, absorción alta) durante 30 min. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (1,05 g, 94%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ES⁺): 184,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 197

Ácido 6-[(1-bencilpiperidin-4-il)oxi]piridina-2-carboxílico

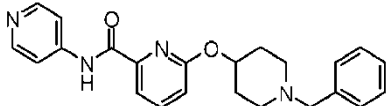


10 Se disolvieron 6-cloropiridina-2-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 4,68 mmol) y N-bencilpiperidin-4-ol (1,88 g, 9,83 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadió NaH (393 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 9,83 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (80°C, absorción alta) durante 1 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en MeOH (100 ml), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (860 mg, 59%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 313,1 [MH]⁺.

15

Compuesto intermedio 198

6-[(1-Bencilpiperidin-4-il)oxi]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

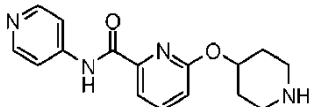


20 El compuesto intermedio 197 (430 mg, 1,38 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (419 mg, 3,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). Se añadieron DIPEA (711 mg, 5,51 mmol) y 4-aminopiridina (259 mg, 2,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (75 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (360 mg, 67%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 389,2 [MH]⁺.

25

Compuesto intermedio 199

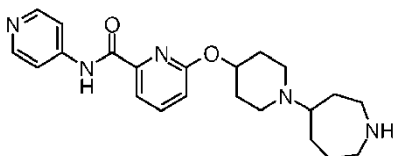
6-(Piperidin-4-iloxi)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



30 El compuesto intermedio 198 (360 mg, 0,93 mmol) se disolvió en MeOH (30 ml) y la mezcla de reacción se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1,0 ml/min) sobre Pd/C al 10%. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (231 mg, 84%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 299,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 200

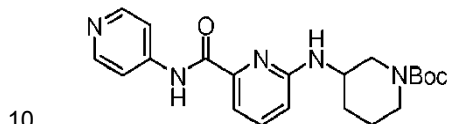
6-[[1-(Azepan-4-il)piperidin-4-il]oxi]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



5 El compuesto intermedio 199 (77,0 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y se añadieron N-Boc-hexahidro-1H-azepina-4-ona (110 mg, 0,52 mmol) y NaBH(OAc)₃ (273 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 d, se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (6 ml), se añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (102 mg, 100%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 396,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 201

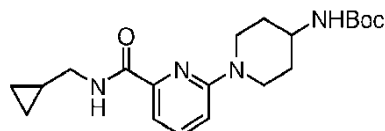
3-({6-[(Piridin-4-il)carbamoi]piridin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



15 Se disolvieron el compuesto intermedio 39 (250 mg, 1,07 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico (515 µl, 2,67 mmol) y DIPEA (746 µl, 4,28 mmol) en NMP (2 ml) y se calentó usando un aparato de microondas (185°C, absorción alta) durante 200 min. La mezcla de reacción se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de NH₄Cl (10 ml x 5), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó parcialmente por columna para dar el compuesto del título bruto en forma de un aceite marrón. LCMS (ES⁺): 398,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 202

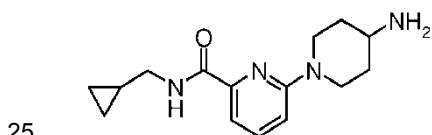
N-(1-{6-[(Ciclopropilmetil)carbamoi]piridin-2-il}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



20 El compuesto intermedio 202 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 201, usando el compuesto intermedio 38 en lugar del compuesto intermedio 39 y 4-N-(terc-butoxicarbonil)aminopiperidina en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico, para dar el compuesto del título (584 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 375,7 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 203

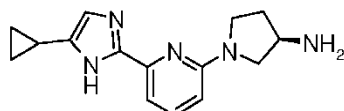
6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 202 (584 mg, 1,56 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió HCl (4 ml, 2 M en Et₂O). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (484 mg) en forma de una goma rosa claro.

Compuesto intermedio 204

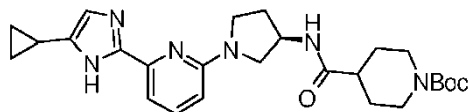
30 (3R)-1-[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-amina



Se disolvieron el compuesto intermedio 66 (2,00 g, 9,10 mmol), éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidin-3-il-carbámico (5,08 g, 27,3 mmol) y DIPEA (6,34 ml, 36,4 mmol) en DMA (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (180°C, absorción alta) durante 2 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, los disolventes se separaron a vacío y el residuo se desaló usando un cartucho de SPE de MP-TsOH, eluyendo con amoníaco 7 N en MeOH. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (2,45 g) en forma de un líquido marrón. LCMS (ES⁺): 270,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 205

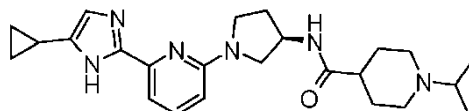
4-[[[(3R)-1-[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamoil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se disolvieron el compuesto intermedio 204 (400 mg, 1,49 mmol) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (341 mg, 1,49 mmol) en DCM (5 ml) y se añadieron DIPEA (0,65 ml, 3,71 mmol), EDC (346 mg, 2,23 mmol) y HONB (399 mg, 2,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se repartió entre DCM (50 ml) y solución ac. sat. de Na_2CO_3 (30 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (241 mg, 34%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES^+): 481,1 $[\text{MH}]^+$.

10 Compuesto intermedio 206

N-[[[(3R)-1-[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-1-(propan-2-il)piperidina-4-carboxamida

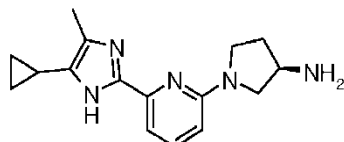


15 El compuesto intermedio 205 (241 mg, 0,50 mmol) se disolvió en DCM (6 ml), se añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se desaló usando un cartucho de SPE de MP-TsOH, eluyendo con amoníaco 7 N en MeOH. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). Se añadieron acetona (0,33 ml, 4,51 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,06 g, 5,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se inactivó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (50 ml). Se añadió DCM (50 ml) y la fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (75,0 mg, 35%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 423,2 $[\text{MH}]^+$.

20

Compuesto intermedio 207

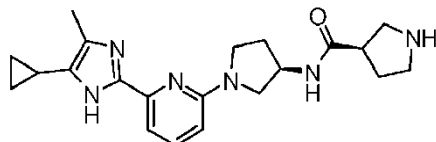
(3R)-1-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-amina



25 El compuesto intermedio 207 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 204, usando el compuesto intermedio 72 en lugar del compuesto intermedio 66, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido marrón. LCMS (ES^+): 284,3 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 208

(3R)-N-[[[(3R)-1-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]pirrolidina-3-carboxamida

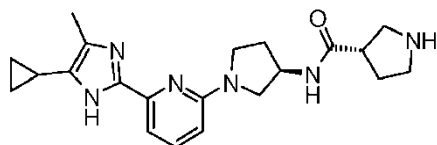


30 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (912 mg, 4,23 mmol), DIPEA (5,16 ml, 29,6 mmol), HBTU (1,61g, 4,23 mmol) y el compuesto intermedio 207 (1,20 g, 4,23 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (50 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se disolvió en DCM (6 ml). Se añadió TFA (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se desaló usando un cartucho de SCX, eluyendo con amoníaco 7 N en MeOH. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (806 mg) en forma de un sólido marrón. LCMS (ES^+): 381,2 $[\text{MH}]^+$.

35

Compuesto intermedio 209

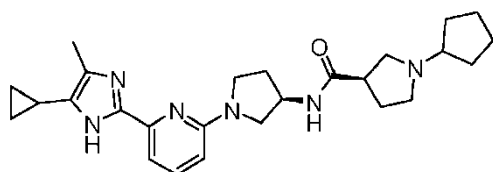
(3S)-N-[(3R)-1-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]pirrolidina-3-carboxamida



5 El compuesto intermedio 209 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 208, usando éster 1-terc-butílico del ácido (S)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-terc-butílico del ácido (R)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido marrón. LCMS (ES⁺): 381,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 210

(3R)-1-Ciclopentil-N-[(3R)-1-[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]pirrolidina-3-carboxamida

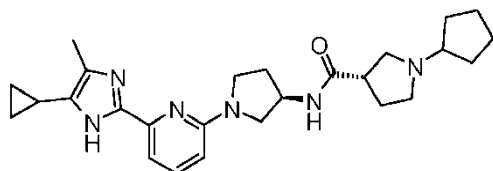


10 El compuesto intermedio 208 (269 mg, 0,71mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se añadieron ciclopentanona (188 µl, 2,12 mmol) y NaBH(OAc)₃ (749 mg, 3,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (30 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío.

15 El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (52,0 mg, 16%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 449,1 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 211

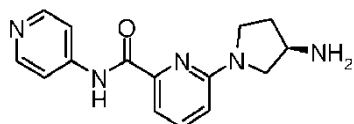
(3S)-1-Ciclopentil-N-[(3R)-1-[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]pirrolidina-3-carboxamida



20 El compuesto intermedio 211 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 210, usando el compuesto intermedio 209 en lugar del compuesto intermedio 208, para dar el compuesto del título (68,0 mg, 24%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 449,1 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 212

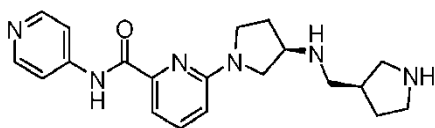
6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



25 El compuesto intermedio 212 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 204, usando el compuesto intermedio 39 en lugar del compuesto intermedio 66, para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 284,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 213

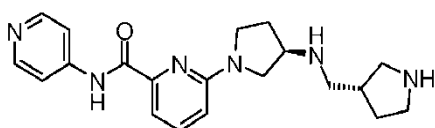
30 N-(Piridin-4-il)-6-[(3R)-3-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirrolidin-1-il]piridina-2-carboxamida



5 El compuesto intermedio 212 (500 mg, 1,76 mmol) se disolvió en DCM (15 ml). Se añadieron (3R)-3-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (412 mg, 1,76 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (411 mg, 1,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se inactivó con agua (5 ml) y la fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se disolvió en MeOH (21 ml). La solución se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10%. Los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (300 mg, 80%). LCMS (ES^+): 367,3 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 214

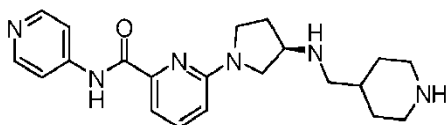
10 N-(Piridin-4-il)-6-[(3R)-3-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]amino]pirrolidin-1-il]piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 214 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 213, usando (3S)-3-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo en lugar de (3R)-3-formilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo, para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla (93%). LCMS (ES^+): 367,3 $[\text{MH}]^+$.

15 Compuesto intermedio 215

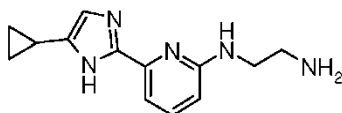
6-[(3R)-3-[(Piperidin-4-ilmetil)aminopirrolidin-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



20 El compuesto intermedio 212 (500 mg, 1,76 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadieron éster terc-butílico del ácido 4-formilpiperidina-1-carboxílico (376 mg, 1,76 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (748 mg, 3,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (100 ml) y se inactivó con agua (50 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, se disolvió en DCM (40 ml) y se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y se desaló usando un cartucho de SPE de MP-TsOH, eluyendo con amoniaco 7 N en MeOH, para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 381,2 $[\text{MH}]^+$.

25 Compuesto intermedio 216

N-(2-Aminoetil)-6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-amina

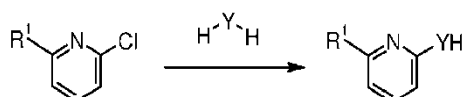


30 Se disolvieron el compuesto intermedio 66 (770 mg, 3,51 mmol), etilendiamina (1,17 ml, 17,5 mmol) y DIPEA (2,44 ml, 14,0 mmol) en NMP (13 ml) y la mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (200-220°C, absorción alta) durante 80 min. Se añadió etilendiamina adicional (1,17 ml, 17,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (220°C, absorción alta) durante 50 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna para dar el compuesto del título bruto (1,20 g) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 244,2 $[\text{MH}]^+$.

35 Compuestos intermedios 217-223

Los compuestos intermedios 217-223 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 216, por reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de aminas con 6-cloro-2-sustituido-piridinas; véase la tabla 12 a continuación.

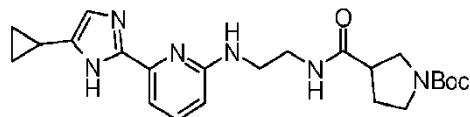
Tabla 12: Reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de aminas con 6-cloro-2-sustituido-piridinas



Int	Estructura	MP/ Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
217		Int 63 94%	232,2 [MH] ⁺	N-(2-Aminoetil)-6-(5-etil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-amina
218		Int 72 95%	258,3 [MH] ⁺	N-(2-Aminoetil)-6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-amina
219		Int 39 Usado bruto	el 258,3 [MH] ⁺	6-[(2-Aminoetil)amino]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida
220		Int 39 Usado bruto	el 286,4 [MH] ⁺	6-{[Metil[2-(metilamino)etil]amino]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida
221		Int 39 Usado bruto	el 272,4 [MH] ⁺	6-[(3-Aminopropil)amino]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida
222		Int 39 78%	284,4 [MH] ⁺	6-(Piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida
223		Int 72 64%	284,2 [MH] ⁺	1-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]piperazina

Compuesto intermedio 224

3-[(2-[[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



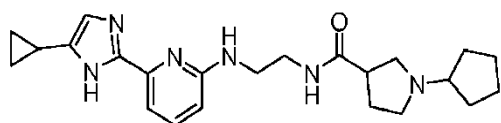
5

10

Se disolvieron el éster terc-butílico del ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico (221 mg, 1,03 mmol), DIPEA (1,25 ml, 7,19 mmol), HBTU (390 mg, 1,03 mmol) y el compuesto intermedio 216 (250 mg, 1,03 mmol) en DMF (10 ml) y se agitaron durante 20 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (335 mg, 74%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 441,1 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 225

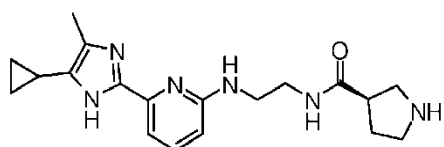
1-Ciclopentil-N-(2-[[6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)pirrolidina-3-carboxamida



El compuesto intermedio 224 (335 mg, 0,76 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y NaOH ac. 1 M (20 ml). La fracción acuosa se hizo básica a pH 14 con NaOH y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. La mitad del residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron ciclopentanona (60,0 μl , 0,57 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (161 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (150 mg) en forma de un aceite amarillo. LCMS (ES^+): 409,2 $[\text{MH}]^+$.

10 Compuesto intermedio 226

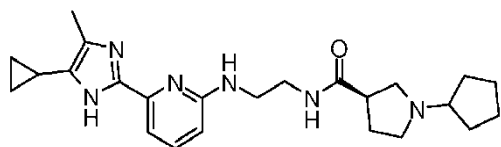
(3R)-N-(2-[[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)pirrolidina-3-carboxamida



El compuesto intermedio 226 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 208, usando el compuesto intermedio 218 en lugar del compuesto intermedio 207, para dar el compuesto del título bruto en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 355,2 $[\text{MH}]^+$.

15 Compuesto intermedio 227

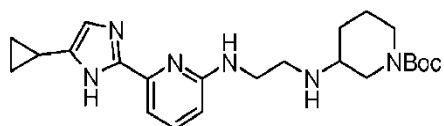
(3R)-1-Ciclopentil-N-(2-[[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)pirrolidina-3-carboxamida



El compuesto intermedio 227 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 210, usando el compuesto intermedio 226 en lugar del compuesto intermedio 208, para dar el compuesto del título bruto (91%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 423,2 $[\text{MH}]^+$.

20 Compuesto intermedio 228

3-[[2-[[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

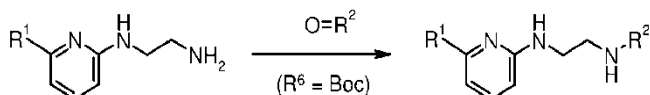


El compuesto intermedio 216 (300 mg, 1,23 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron 3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 1,36 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (523 mg, 2,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (226 mg, 43%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 427,1 $[\text{MH}]^+$.

30 Compuestos intermedios 229-233

Los compuestos intermedios 229-233 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 228, por alquilación reductora de los compuestos intermedios 216, 218 y 219; véase la tabla 13 a continuación.

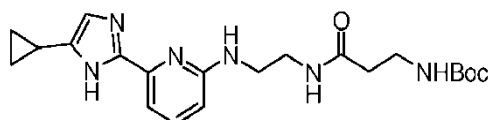
Tabla 13: Alquilación reductora de los compuestos intermedios 205, 207 y 208



Int	Estructura	MP/ Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
229		Int 218 47%	441,2 [MH] ⁺	3-[(2-[[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
230		Int 218 63%	441,2 [MH] ⁺	4-[(2-[[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
231		Int 216 55%	413,1 [MH] ⁺	3-[(2-[[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
232		Int 219 Usado el bruto	455,2 [MH] ⁺	4-[[2-((6-[(Piridin-4-il)carbamoil]piridin-2-il)amino)etil]amino]azepan-1-carboxilato de terc-butilo
233		Int 218 64%	455,2 [MH] ⁺	4-[(2-[[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)amino]azepan-1-carboxilato de terc-butilo

Compuesto intermedio 234

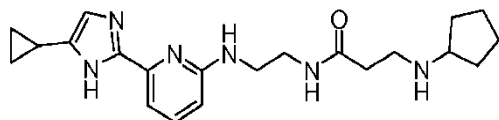
N-{2-[(2-[[6-(5-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)carbamoil]etil}carbamato de terc-butilo



- 5 El compuesto intermedio 234 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 224, usando ácido 3-terc-butoxicarbonilaminopropiónico en lugar de éster 1-terc-butílico del ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico, para dar el compuesto del título bruto (61%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 415,1 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 235

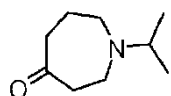
3-(Ciclopentilamino)-N-(2-[[6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)propanamida



- 10 El compuesto intermedio 235 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 225, usando el compuesto intermedio 234 en lugar del compuesto intermedio 224, para dar el compuesto del título bruto (77%) en forma de un aceite amarillo pálido. LCMS (ES⁺): 383,2 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 236

- 15 1-(Propan-2-il)azepan-4-ona



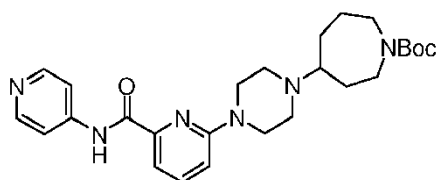
Se disolvió N-Boc-hexahidro-1H-azepin-4-ona (3,00 g, 14,1 mmol) en DCM (50 ml), se añadió TFA (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (500 ml) y solución ac. sat. de Na₂CO₃ (500 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 250 ml) y las fracciones

orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se añadieron acetona (10 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,18 g, 141 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (200 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (150 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (2,18 g) en forma de un líquido marrón. LCMS (ES^+): 156,2 $[\text{MH}]^+$.

5

Compuesto intermedio 237

4-(4-{6-[(Piridin-4-il)carbamoil]piridin-2-il}piperazin-1-il)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

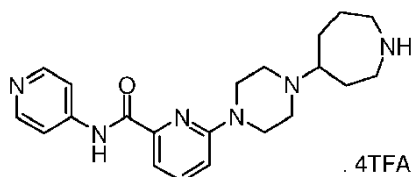


El compuesto intermedio 222 (1,88 g, 6,64 mmol) se disolvió en DCM (125 ml) y se añadieron 4-oxoazepan-1-carboxilato de terc-butilo (2,12 g, 9,95 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,03 g, 33,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (75 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se agitó con resina de isocianato (4 g) durante 1,5 h, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (2,17 g, 68%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES^+): 481,5 $[\text{MH}]^+$.

10

15 Compuesto intermedio 238

Tetrakis(ácido 2,2,2-trifluoroacético); 6-[4-(azepan-4-il)piperazin-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

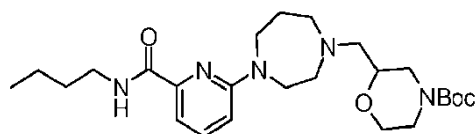


El compuesto intermedio 237 (1,88 g, 6,64 mmol) se disolvió en DCM (100 ml), se añadió TFA (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa para dar el compuesto del título (3,94 g, 71%) en forma de un sólido rojo oscuro. LCMS (ES^+): 381,5 $[\text{MH}]^+$.

20

Compuesto intermedio 239

2-({4-[6-(Butilcarbamoil)piridin-2-il]-1,4-diazepan-1-il}metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo



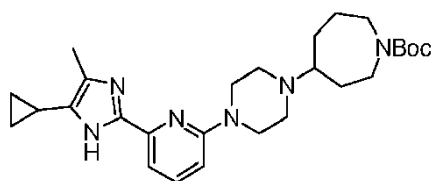
El compuesto intermedio 82 (130 mg, 0,47 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y se añadieron éster terc-butílico del ácido 2-formil-morfolina-4-carboxílico (111 mg, 0,52 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (498 mg, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadieron éster terc-butílico del ácido 2-formil-morfolina-4-carboxílico (50,6 mg, 0,24 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (50,9 mg, 0,24 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se inactivó con agua (5 ml) y la fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (156 mg, 70%). LCMS (ES^+): 476,4 $[\text{MH}]^+$.

25

30

Compuesto intermedio 240

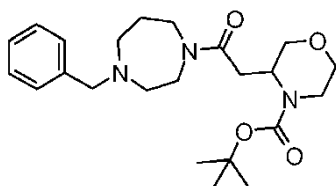
4-{4-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-il}azepan-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto intermedio 240 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 237, usando el compuesto intermedio 223 en lugar del compuesto intermedio 222, para dar el compuesto del título bruto (56%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 481,3 [MH]⁺.

5 Compuesto intermedio 241

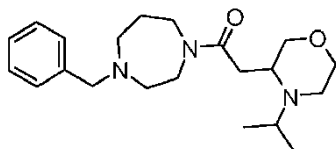
3-[2-(4-Bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo



10 Se disolvieron el ácido 4-N-Boc-morfolina-3-acético (500 mg, 2,04 mmol) y bencil-homopiperazina (388 mg, 2,04 mmol) en DMF (20 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadieron DIPEA (553 mg, 4,28 mmol) y HBTU (773 mg, 2,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml). La fracción orgánica se lavó con Na₂CO₃ ac 1 M (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (730 mg, 86%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES⁺): 418,4 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 242

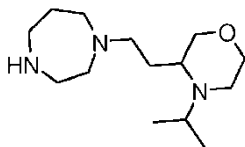
15 1-(4-Bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-[4-(propan-2-il)morfolin-3-il]etan-1-ona



20 El compuesto intermedio 241 (730 mg, 1,75 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió acetona (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,11 g, 5,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,62 g, 99%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES⁺): 360,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 243

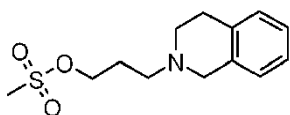
1-{2-[4-(Propan-2-il)morfolin-3-il]etil}-1,4-diazepano



25 El compuesto intermedio 242 (0,62 g, 1,73 mmol) se disolvió en THF (20 ml), se añadió LiAlH₄ (0,71 ml, 2,4 M en THF, 1,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (10 ml) y se repartió entre DCM (50 ml) y agua (20 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10% para dar el compuesto del título (0,42 g, 95%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES⁺): 256,5 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 244

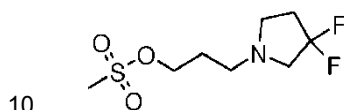
Metanosulfonato de 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)propilo



- 5 Se disolvieron 3-bromo-1-propanol (100 mg, 0,72 mmol), K_2CO_3 (249 mg, 1,80 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (95,8 mg, 0,72 mmol) en MeCN (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron cloruro de metanosulfonilo (82,4 mg, 0,72 mmol) y Et_3N (87,4 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (72,2 mg) en forma de una goma incolora. LCMS (ES^+): 270,3 $[MH]^+$.

Compuesto intermedio 245

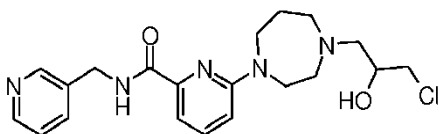
Metanosulfonato de 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propilo



- 10 El compuesto intermedio 245 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 244, usando hidrocloreto de 3,3-difluoropirrolidina en lugar de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, para dar el compuesto del título (150 mg, 86%) en forma de una goma incolora. LCMS (ES^+): 244,2 $[MH]^+$.

Compuesto intermedio 246

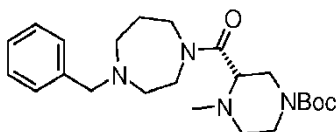
- 15 6-[4-(3-Cloro-2-hidroxiopropil)-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida



- 20 Se suspendieron el compuesto intermedio 87 (500 mg, 1,61 mmol) y $NaHCO_3$ (141 mg, 1,69 mmol) en EtOH (20 ml), se añadió epiclorohidrina (156 mg, 1,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Se añadió más epiclorohidrina (78,0 mg, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (206 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES^+): 404 $[MH]^+$.

Compuesto intermedio 247

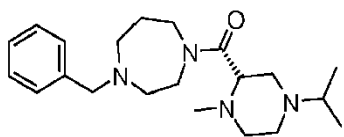
3-[(4-Bencil-1,4-diazepan-1-il)carbonil]-4-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 Se disolvió ácido (S)-4-Boc-2-piperazinacarboxílico (530 mg, 2,17 mmol) en MeOH (25 ml) y se añadió formaldehído (1,76 ml, al 37% en peso en agua, 21,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0,92 g, 4,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. El residuo y bencil-homopiperazina (0,41 g, 2,17 mmol) se disolvieron en DMF (20 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadieron DIPEA (0,59 g, 4,56 mmol) y HBTU (0,82 g, 2,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml). La fracción orgánica se lavó con Na_2CO_3 ac. 1 M (25 ml), salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título (0,64 g, 71%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES^+): 417,4 $[MH]^+$.

35 Compuesto intermedio 248

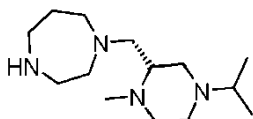
1-Bencil-4-[[1-metil-4-(propan-2-il)piperazin-2-il]carbonil]-1,4-diazepano



- 5 El compuesto intermedio 247 (0,64 g, 1,54 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió acetona (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,98 g, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (25 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,46 g, 82%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES^+): 359,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 249

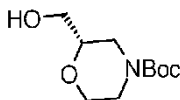
1-[[1-Metil-4-(propan-2-il)piperazin-2-il]metil]-1,4-diazepano



- 10 El compuesto intermedio 248 (0,46 g, 1,27 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió LiAlH_4 (0,54 ml, 2,4 M en THF, 1,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se inactivó con salmuera (10 ml) y se repartió entre DCM (50 ml) y agua (20 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se hidrogenó usando un H-Cube (80 bar, 60°C, 1 ml/min) sobre Pd/C al 10% para dar el compuesto del título (0,29 g, 89%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 255,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 250

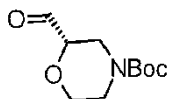
(2S)-2-(Hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo



- 20 Se disolvió ácido (S)-N-Boc-2-morfolina-carboxílico (2,00 g, 8,65 mmol) en THF (30 ml) y se añadió borano (25,9 ml, 1,0 M en THF, 25,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (2 x 20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (1,74 g, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido. LCMS (ES^+): 240,3 $[\text{MNa}]^+$.

25 Compuesto intermedio 251

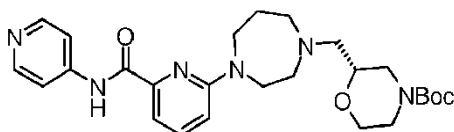
(2S)-2-(Hidroximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo



- 30 Se disolvieron el compuesto intermedio 250 (500 mg, 2,30 mmol) y IBX (1,29 g, 4,60 mmol) en DCE (20 ml) y se calentaron a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (684 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

Compuesto intermedio 252

(2R)-2-[[4-{6-[(Piridin-4-il)carbamoil]piridin-2-il}-1,4-diazepan-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

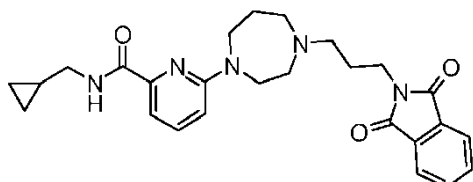


- 35 El compuesto intermedio 83 (150 mg, 0,50 mmol) se disolvió en DCM (6 ml) y se añadieron el compuesto intermedio 251 (119 mg, 0,55 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (535 mg, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se

añadieron compuesto intermedio 251 (52,7 mg, 0,25 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (51,9 mg, 0,25 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (211 mg, 84% de rendimiento).

Compuesto intermedio 253

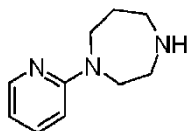
N-(Ciclopropilmetil)-6-{4-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)propil]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida



Se disolvieron el compuesto intermedio 81 (150 mg, 0,55 mmol), N-(3-bromopropil)-ftalimida (147 mg, 0,55 mmol) y K_2CO_3 (113 mg, 0,82 mmol) en MeCN (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM, se agitó con resina de isocianato durante 2 h, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (240 mg, 95%) en forma de una goma amarilla. LCMS (ES^+): 462,8 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 254

1-(Piridin-2-il)-1,4-diazepano

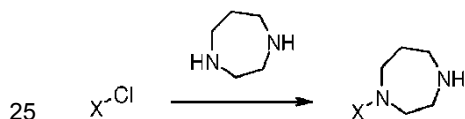


Se disolvieron 2-cloropiridina (3,00 g, 26,4 mmol), DIPEA (9,20 ml, 52,8 mmol) y homopiperazina (7,90 g, 79,3 mmol) en DMA (10 ml) y se calentaron usando un aparato de microondas ($180\text{--}200^\circ\text{C}$, absorción alta) durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,41 g, 72%) en forma de un líquido marrón. LCMS (ES^+): 178,6 $[\text{MH}]^+$.

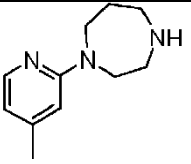
Compuestos intermedios 255-257

Los compuestos intermedios 255-257 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 254, por reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de 2-cloropiridinas con homopiperazina; véase la tabla 14 a continuación.

Tabla 14: Reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de 2-cloropiridinas

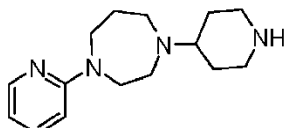


Int	Estructura	Rendimiento	LCMS (ES^+)	Nombre del compuesto intermedio
255		-	192,5 $[\text{MH}]^+$	1-(6-Metilpiridin-2-il)-1,4-diazepano
256		-	192,5 $[\text{MH}]^+$	1-(5-Metilpiridin-2-il)-1,4-diazepano

257		-	192,5 [MH] ⁺	1-(4-Metilpiridin-2-il)-1,4-diazepano
-----	---	---	-------------------------	---------------------------------------

Compuesto intermedio 258

1-(Piperidin-4-il)-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano

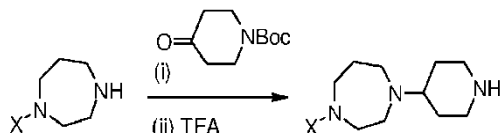


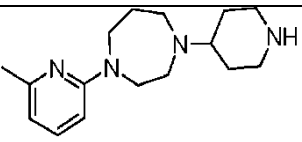
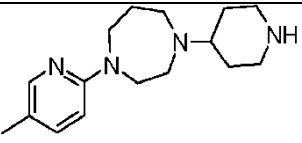
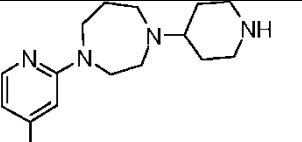
- 5 El compuesto intermedio 254 (400 mg, 2,26 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron Boc-piperidona (540 mg, 2,71 mmol) y NaBH(OAc)₃ (2,39 g, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (20 ml) y se inactivó con agua (15 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (361 mg, 61%) en forma de un sólido amarillo. LCMS (ES⁺): 261,7 [MH]⁺.
- 10

Compuestos intermedios 259-261

Los compuestos intermedios 259-261 se prepararon de forma similar al compuesto intermedio 258, por alquilación reductora y desprotección de los compuestos intermedios 255-257; véase la tabla 15 a continuación.

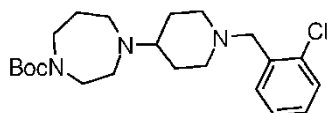
- 15 Tabla 15: Preparación de compuestos intermedios de 4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina



Int	Estructura	Int/ Rendimiento	LCMS (ES ⁺)	Nombre del compuesto intermedio
259		Int 255 77%	275,7 [MH] ⁺	1-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepano
260		Int 256 41%	275,7 [MH] ⁺	1-(5-Metilpiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepano
261		Int 257 43%	275,8 [MH] ⁺	1-(4-Metilpiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepano

Compuesto intermedio 262

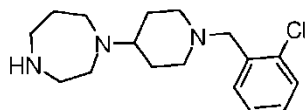
4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Se disolvieron el compuesto intermedio 25 (10,0 g, 44,7 mmol) y Boc-homopiperazina (9,85 g 49,2 mmol) en DCM (250 ml) y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (47,4 g, 224 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se inactivó con agua (200 ml). La fracción orgánica se lavó con Na_2CO_3 ac. 1 M (200 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (11,0 g, 60%) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES^+): 408,7 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 263

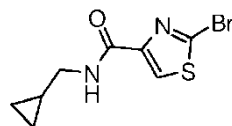
1-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepano



- 10 El compuesto intermedio 262 (11,0 g, 27,0 mmol) se disolvió en DCM (100 ml), se añadió TFA (10,0 ml, 135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fracción acuosa se hizo básica a pH 14 con NaOH, se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (7,42 g, 89%) en forma de un líquido amarillo pálido. LCMS (ES^+): 308,7 $[\text{MH}]^+$.

- 15 Compuesto intermedio 264

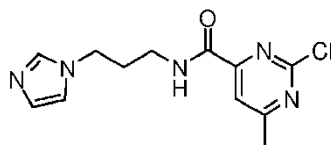
2-Bromo-N-(ciclopropilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



- 20 Se disolvieron ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (500 mg, 2,40 mmol), aminometilciclopropano (247 μl , 2,88 mmol), EDC.HCl (1,01 g, 5,29 mmol), HOBN (1,08 g, 6,01 mmol) y NEM (765 μl , 6,01 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de NaHCO_3 (30 ml), HCl ac. 1 M (30 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (404 mg, 64%) en forma de un sólido blanco. LCMS (ES^+): 261,4 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 265

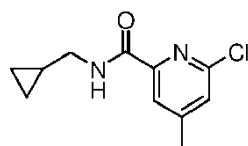
2-Cloro-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-metilpirimidina-4-carboxamida



- 25 El compuesto intermedio 265 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 264, usando ácido 2-cloro-4-metilpirimidina-5-carboxílico en lugar de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico y 1-(3-aminopropil)imidazol en lugar de aminometilciclopropano, para dar el compuesto del título bruto. LCMS (ES^+): 280,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 266

- 30 6-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida

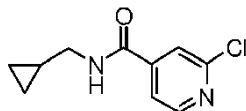


Se disolvió ácido 6-cloro-4-metilpiridina-2-carboxílico (422 mg, 2,46 mmol) en DCM (10 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (422 μl , 4,92 mmol) y DMF (100 μl). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, los disolventes se separaron a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con DCM. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se añadieron

DIPEA (1,63 ml, 9,84 mmol) y aminometilciclopropano (427 μ l, 4,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con solución ac. sat. de NaHCO_3 (50 ml), HCl ac. 1 M (50 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (494 mg, 69%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES^+): 225,5 $[\text{MH}]^+$.

5 Compuesto intermedio 267

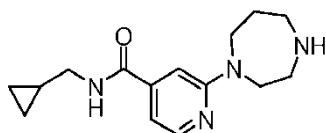
2-Cloro-N-(ciclopropilmetil)piridina-4-carboxamida



10 El compuesto intermedio 267 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 264, usando ácido 2-cloroisonicotínico en lugar de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico, para dar el compuesto del título (58%) en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS (ES^+): 211,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 268

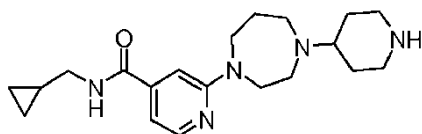
N-(Ciclopropilmetil)-2-(1,4-diazepan-1-il)piridina-4-carboxamida



15 El compuesto intermedio 268 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 81, usando el compuesto intermedio 267 en lugar del compuesto intermedio 38, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES^+): 275,7 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 269

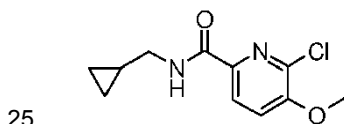
N-(Ciclopropilmetil)-2-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-4-carboxamida



20 El compuesto intermedio 269 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 119, usando el compuesto intermedio 268 en lugar del compuesto intermedio 81, para dar el compuesto del título (37%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES^+): 358,7 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 270

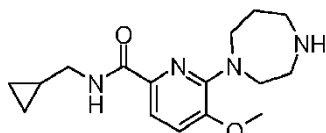
6-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-5-metoxipiridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 270 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 264, usando ácido 6-cloro-5-metoxipiridina-2-carboxílico en lugar de ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico, para dar el compuesto del título (75%) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ES^+): 241,5 $[\text{MH}]^+$.

Compuesto intermedio 271

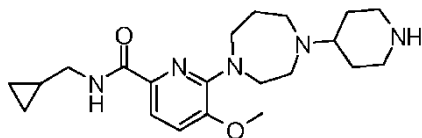
30 N-(Ciclopropilmetil)-6-(1,4-diazepan-1-il)-5-metoxipiridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 271 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 81, usando el compuesto intermedio 270 en lugar del compuesto intermedio 38, para dar el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 305,7 [MH]⁺.

Compuesto intermedio 272

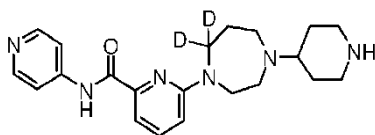
- 5 N-(Ciclopropilmetil)-5-metoxi-6-[4-(piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 272 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 119, usando el compuesto intermedio 271 en lugar del compuesto intermedio 81, para dar el compuesto del título (24%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 388,7 [MH]⁺.

- 10 Compuesto intermedio 273

6-[4-(Piperidin-4-il)-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

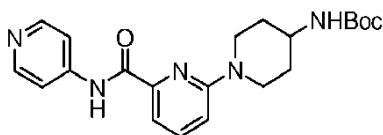


El compuesto intermedio 273 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 176, usando 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo, para dar el compuesto del título bruto (100%) en forma de un líquido amarillo. LCMS (ES⁺): 383,5 [MH]⁺.

- 15 Compuesto intermedio 274

Compuesto intermedio 274

N-(1-{6-[(Piridin-4-il)carbamoyl]piridin-2-il}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

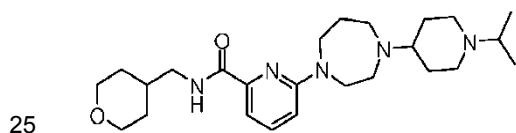


- 20 El compuesto intermedio 274 se preparó de forma similar al compuesto intermedio 201, usando 4-N-(terc-butoxicarbonil)aminopiperidina en lugar de éster terc-butílico del ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico, para dar el compuesto del título bruto en forma de un sólido blanco. LCMS (ES⁺): 398,4 [MH]⁺.

Ejemplo 1

Procedimiento general A

N-(Oxan-4-ilmetil)-6-[4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida

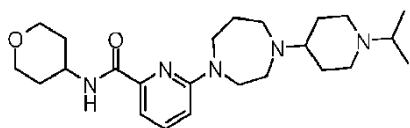


- 30 Se disolvieron el compuesto intermedio 135 (75,0 mg, 0,22 mmol), EDC.HCl (91,3 mg, 0,48 mmol), HONB (97,0 mg, 0,54 mmol) y NEM (275 µl, 2,16 mmol) en DCM (1 ml). Se añadió 4-aminometiltetrahidropirano (125 mg, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y la fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (31,4 mg, 33%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI⁺) calculado para C₂₅H₄₁N₅O₂: 443,326026, encontrado 443,326896. HPLC: Rf 3,70 min, 100% de pureza.

Ejemplo 2

Procedimiento general B

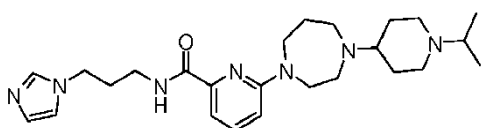
- 35 N-(Oxan-4-il)-6-[4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida



- 5 Se disolvieron el compuesto intermedio 135 (650 mg, 1,88 mmol), 4-aminotetrahidropirano (210 mg, 2,07 mmol), DIPEA (970 mg, 7,52 mmol) y HBTU (710 mg, 1,88 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (10 ml), se secó (MgSO_4) y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa se desaló (K_2CO_3 en DCM) para dar el compuesto del título (300 mg, 38%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2$: 429,310376, encontrado 429,311726. HPLC: Rf 3,61 min, 100% de pureza.

Ejemplo 3

- 10 N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-6-[4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida

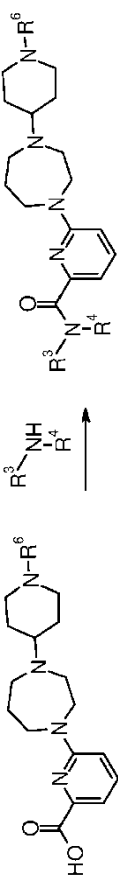


- 15 El compuesto intermedio 135,3TFA (217 mg, 0,32 mmol) se disolvió en DCM (3 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (232 μl , 2,70 mmol) y DMF (100 μl) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (3 ml). Se añadieron DIPEA (446 μl , 2,70 mmol) y 1-(3-aminopropil)imidazol (129 μl , 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 d. Se añadió DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (25 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y cromatografía en columna para dar el compuesto del título (7,16 mg, 6%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}$: 453,321609, encontrado 453,320079. HPLC: Rf 3,92 min, 100% de pureza.

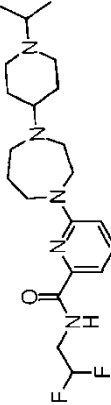
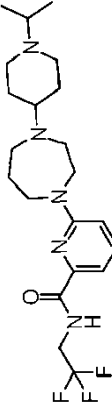
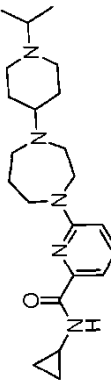
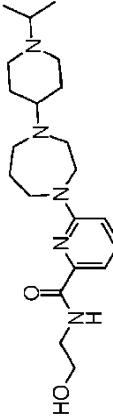
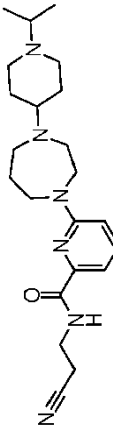
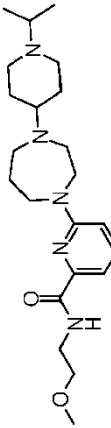
- 20 Ejemplos 4-58

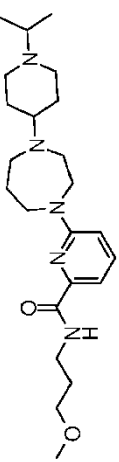
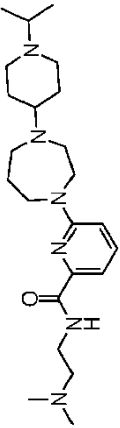
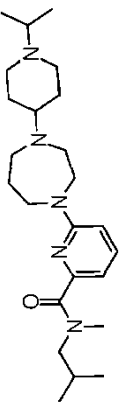
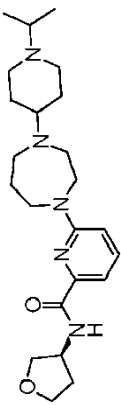
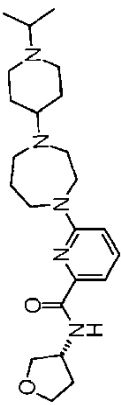
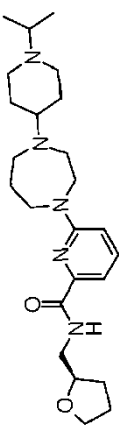
Los ejemplos 4-58 se prepararon de forma similar a los ejemplos 1-2, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 135 y 136 con la amina adecuada; véase la tabla 16 a continuación.

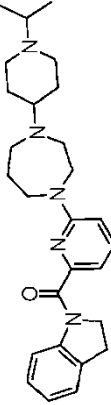
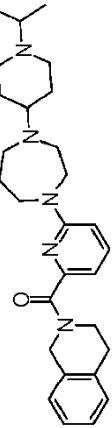
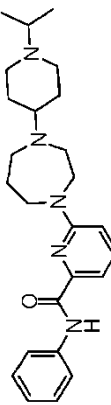
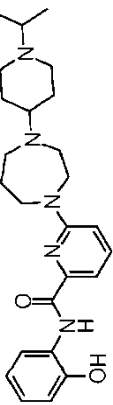
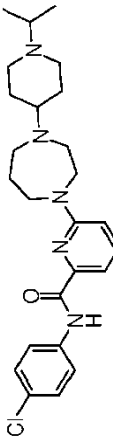
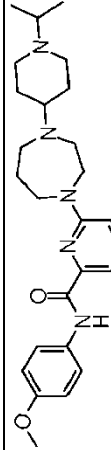
Tabla 16: Preparación de amidas a partir de los compuestos intermedios 135 y 136

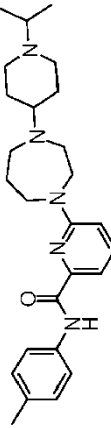
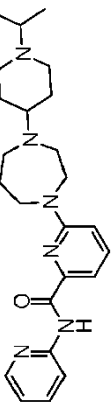
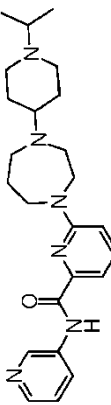
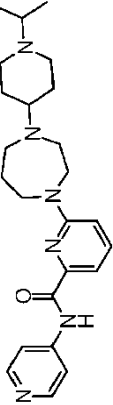
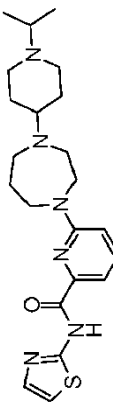
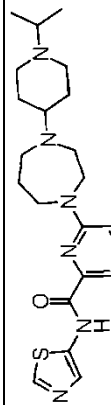


Ej	Estructura	Nombre	Int / Rendimiento	Proc /	HRMS (ESI ⁺), HPLC
4		N-Etil-6-([4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	Int 135 B 28%		HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₁ H ₃₅ N ₅ O: 373,284161, encontrado 373,285491. HPLC: Rf 3,53 min, 98,8% de pureza.
5		6-([4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]-N-propilpiridina-2-carboxamida	Int 135 B 19%		HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₇ N ₅ O: 387,299811, encontrado 387,300111. HPLC: Rf 3,77 min, 99,4% de pureza.
6		N-(2-Metilpropil)-6-([4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	Int 135 A 23%		HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₉ N ₅ O: 401,315461, encontrado 401,316091. HPLC: Rf 4,03 min, 100% de pureza.
7		N-(2-Butil)-6-([4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	Int 135 B 46%		HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₉ N ₅ O: 401,315461, encontrado 401,316951. HPLC: Rf 4,05 min, 98,7% de pureza.
8		N-(2-Fluoroetil)-6-([4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	Int 135 A 28%		HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₁ H ₃₄ N ₅ O: 391,274739, encontrado 391,276459. HPLC: Rf 3,51 min, 100% de pureza.

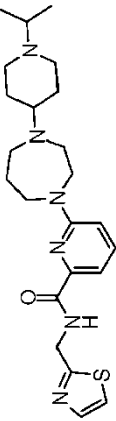
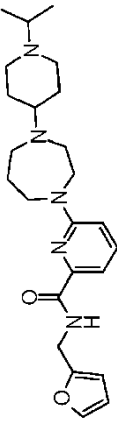
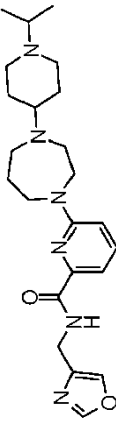
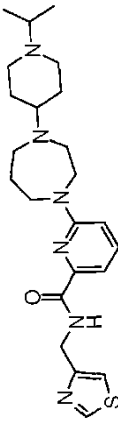
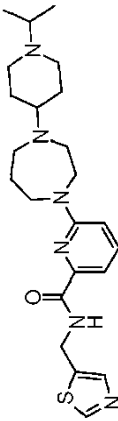
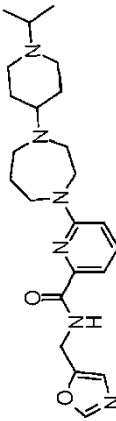
Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento /	HRMS (ESI ⁺), HPLC
9		N-(2,2-Difluoroetil)-6-{{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 45%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₁ H ₃₃ F ₂ N ₅ O: 409,265317, encontrado 409,267177. HPLC: Rf 3,72 min, 100% de pureza.
10		6-{{4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida	Int 135 A 42%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₁ H ₃₂ F ₃ N ₅ O: 427,255895, encontrado 427,256005. HPLC: Rf 4,07 min, 100% de pureza.
11		N-Ciclopropil-6-{{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 34%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₅ N ₅ O: 385,284161, encontrado 385,285131. HPLC: Rf 3,58 min, 99,2% de pureza.
12		N-(2-Hidroxietil)-6-{{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 26%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₁ H ₃₅ N ₅ O ₂ : 389,279075, encontrado 389,280655. HPLC: Rf 3,22 min, 100% de pureza.
13		N-(2-Cianoetil)-6-{{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 18%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₄ N ₆ O: 398,27941, encontrado 398,28101. HPLC: Rf 3,50 min, 100% de pureza.
14		N-(2-Metoxietil)-6-{{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 A 11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₇ N ₅ O ₂ : 403,294725, encontrado 403,295825. HPLC: Rf 3,48 min, 100% de pureza.

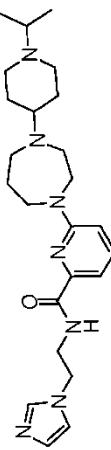
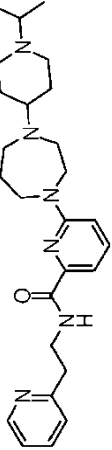
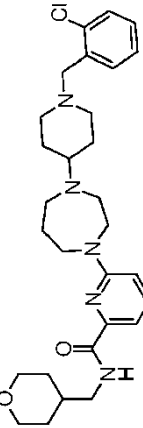
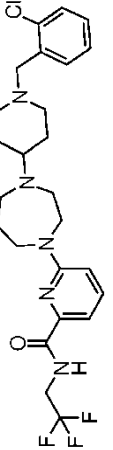
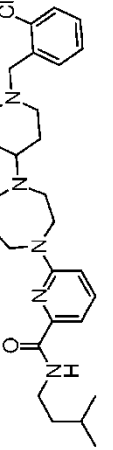
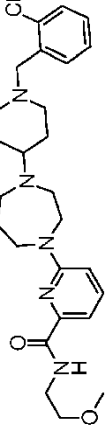
Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
15		N-(3-Metoxipropil)-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₉ N ₅ O ₂ : 417,310376, encontrado 417,310116. HPLC: Rf 3,63 min, 100% de pureza.
16		N-[2-(Dimetilamino)etil]-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₄₀ N ₆ O: 416,32636, encontrado 416,32511. HPLC: Rf 3,06 min, 99,2% de pureza.
17		N-Metil-N-(2-metilpropil)-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₄₁ N ₅ O: 415,331111, encontrado 415,330691. HPLC: Rf 4,06 min, 100% de pureza.
18		N-[(3S)-Oxolan-3-il]-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 26%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₇ N ₅ O ₂ : 415,294725, encontrado 415,296125. HPLC: Rf 3,51 min, 100% de pureza.
19		N-[(3R)-Oxolan-3-il]-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 22%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₇ N ₅ O ₂ : 415,294725, encontrado 415,295925. HPLC: Rf 3,50 min, 100% de pureza.
20		N-[(2R)-Oxolan-2-ilmetil]-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 A 32%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₉ N ₅ O ₂ : 429,310376, encontrado 429,311996. HPLC: Rf 3,69 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento /	HRMS (ESI ⁺), HPLC
21		1-[(6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}pyridin-2-yl)carbonil]-2,3-dihidro-1H-indol	Int 135 B 18%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O: 447,299811, encontrado 447,301341. HPLC: Rf 4,35 min, 99,2% de pureza.
22		2-[(6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}pyridin-2-yl)carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	Int 135 B 13%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O: 461,315461, encontrado 461,317701. HPLC: Rf 4,39 min, 100% de pureza.
23		N-Fenil-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 34%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O: 421,284161, encontrado 421,285491. HPLC: Rf 4,38 min, 100% de pureza.
24		N-(2-Hidroxfenil)-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 3%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₂ : 437,279075, encontrado 437,280385. HPLC: Rf 4,27 min, 98,9% de pureza.
25		N-(4-Clorofenil)-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 22%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ ClN ₅ O: 455,245188, encontrado 455,245978. HPLC: Rf 4,81 min, 100% de pureza.
26		N-(4-Metoxifenil)-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 3%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₂ : 451,294725, encontrado 451,296235. HPLC: Rf 4,32 min, 99,7% de pureza.

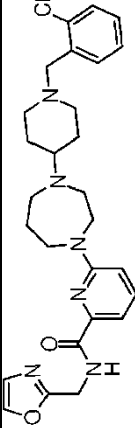
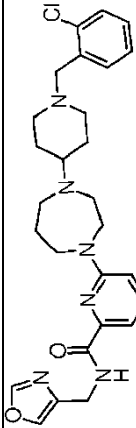
Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
27		N-(4-Metilfenil)-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida	Int 135 B 4%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O: 435,299811, encontrado 435,301201. HPLC: Rf 4,58 min, 99,7% de pureza.
28		6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-2-il)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O: 422,27941, encontrado 422,28007. HPLC: Rf 3,89 min, 100% de pureza.
29		6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-3-il)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O: 422,27941, encontrado 422,28131. HPLC: Rf 3,31 min, 99,7% de pureza.
30		6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O: 422,27941, encontrado 422,27983. HPLC: Rf 3,18 min, 100% de pureza.
31		6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 13%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₂ N ₆ O ₂ S: 428,23583, encontrado 428,23724. HPLC: Rf 4,15 min, 99,3% de pureza.
32		6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(1,3-tiazol-5-il)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 79%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₂ N ₆ O ₂ S: 429,24311, encontrado 429,24149. HPLC: Rf 3,89 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
33		6-{4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}-N-(piridin-2-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 14%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 436,29506, encontrado 436,29685. HPLC: Rf 3,18 min, 99,6% de pureza.
34		6-{4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 36%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 436,29506, encontrado 436,29575. HPLC: Rf 3,16 min, 99,7% de pureza.
35		N-Metil-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 24%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O: 450,31071, encontrado 450,31217. HPLC: Rf 3,07 min, 98,7% de pureza.
36		6-{4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}-N-(piridin-4-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 135 B 6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 436,29506, encontrado 436,29701. HPLC: Rf 3,14 min, 100% de pureza.
37		N-[(1-Metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 A 29%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₇ N ₇ O: 439,305959, encontrado 439,306099. HPLC: Rf 3,16 min, 100% de pureza.
38		N-(1,3-Oxazol-2-ilmetil)-6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-carboxamida	Int 135 A 26%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 426,274324, encontrado 426,275144. HPLC: Rf 3,55 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento /	HRMS (ESI ⁺), HPLC
39		6-(4-[[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(1,3-tiazol-2-ylmethyl)pyridin-2-carboxamida	Int 135 B 34%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 442,25148, encontrado 442,2535. HPLC: Rf 3,70 min, 100% de pureza.
40		N-(Furan-2-ylmethyl)-6-(4-[[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(1,3-tiazol-2-ylmethyl)pyridin-2-carboxamida	Int 135 B 7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₅ N ₅ O ₂ : 425,279075, encontrado 425,280715. HPLC: Rf 3,92 min, 100% de pureza.
41		N-(1,3-Oxazol-4-ylmethyl)-6-(4-[[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(1,3-tiazol-2-ylmethyl)pyridin-2-carboxamida	Int 135 B 26%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 426,274324, encontrado 426,272804. HPLC: Rf 3,51 min, 100% de pureza.
42		6-(4-[[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(1,3-tiazol-4-ylmethyl)pyridin-2-carboxamida	Int 135 B 12%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 442,25148, encontrado 442,25304. HPLC: Rf 3,61 min, 100% de pureza.
43		6-(4-[[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(1,3-tiazol-5-ylmethyl)pyridin-2-carboxamida	Int 135 B 10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 442,25148, encontrado 442,25317. HPLC: Rf 3,24 min, 98,2% de pureza.
44		N-(1,3-Oxazol-5-ylmethyl)-6-(4-[[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(1,3-tiazol-2-ylmethyl)pyridin-2-carboxamida	Int 135 B 12%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 426,274324, encontrado 426,275794. HPLC: Rf 3,19 min, 99,4% de pureza.

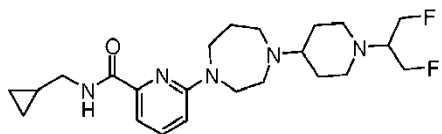
Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento /	HRMS (ESI ⁺), HPLC
45		N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etil]-6-[4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]piridina-2-carboxamida	Int 135 A 24%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₇ N ₇ O: 439,305959, encontrado 439,306109. HPLC: Rf 3,14 min, 100% de pureza.
46		6-[4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-[2-(piridin-2-yl)etil]piridina-2-carboxamida	Int 135 B 12%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O: 450,31071, encontrado 450,3113. HPLC: Rf 3,19 min, 100% de pureza.
47		6-[4-[1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(oxan-4-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 47%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₄₀ CIN ₅ O ₂ : 525,287053, encontrado 525,284223. HPLC: Rf 3,96 min, 100% de pureza.
48		6-[4-[1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 50%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₁ CIF ₃ N ₅ O: 509,216923, encontrado 509,218693. HPLC: Rf 4,40 min, 99,6% de pureza.
49		6-[4-[1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(3-metilbutil)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 56%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₄₀ CIN ₅ O: 497,292139, encontrado 497,290299. HPLC: Rf 4,66 min, 99,3% de pureza.
50		6-[4-[1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl]-N-(2-metoxietil)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 56%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₆ CIN ₅ O ₂ : 485,255753, encontrado 485,253443. HPLC: Rf 3,94 min, 100% de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento /	HRMS (ESI ⁺), HPLC
51		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-[(2R)-oxolan-2-ilmetil]piridina-2-carboxamida	Int 136 A 48%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₈ CIN ₅ O ₂ : 511,271403, encontrado 511,270223. HPLC: Rf 3,87 min, 99,5% de pureza.
52		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(oxan-4-il)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 43%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₈ CIN ₅ O ₂ : 512,27868, encontrado 512,2796. HPLC: Rf 3,82 min, 100% de pureza.
53		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-3-il)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 53%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₃ CIN ₆ O: 505,24771, encontrado 505,2475. HPLC: Rf 3,61 min, 99,3% de pureza.
54		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₃ CIN ₆ O: 504,240437, encontrado 504,241067. HPLC: Rf 3,67 min, 100% de pureza.
55		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 38%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₅ CIN ₆ O: 518,256087, encontrado 518,254667. HPLC: Rf 3,49 min, 99,5% de pureza.
56		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-ilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 39%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₅ CIN ₆ O: 519,26336, encontrado 519,26306. HPLC: Rf 3,39 min, 99,4 de pureza.

Ej	Estructura	Nombre	Int / Proc Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
57		6-(4-{1-[(2-Chlorofenil)metil]piperidin-4-yl}-1,4-diazepan-1-yl)-N-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 29%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₃ CIN ₆ O ₂ : 508,235352, encontrado 508,23531. HPLC: Rf 3,85 min, 99,2% de pureza.
58		6-(4-{1-[(2-Chlorofenil)metil]piperidin-4-yl}-1,4-diazepan-1-yl)-N-(1,3-oxazol-4-ylmethyl)piridina-2-carboxamida	Int 136 A 48%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₃ CIN ₆ O ₂ : 508,235352, encontrado 508,235412. HPLC: Rf 3,91 min, 99,0% de pureza.

Ejemplo 59

N-(Ciclopropilmetil)-6-{4-[1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida

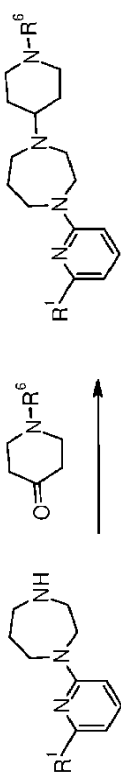


5 Se disolvieron el compuesto intermedio 81 (100 mg, 0,36 mmol) y el compuesto intermedio 7 (64,6 mg, 0,36 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (386 mg, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 d, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (40 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (2,80 mg, 2%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$: 435,280967, encontrado 435,280897. HPLC: Rf 3,86 min, 100% de pureza.

10 Ejemplos 60-124

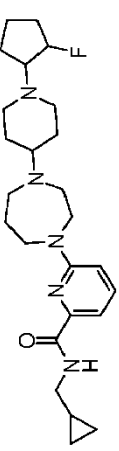
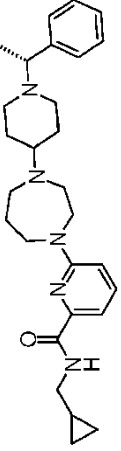
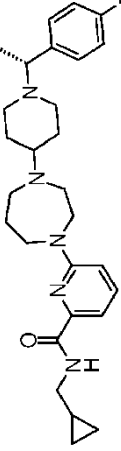
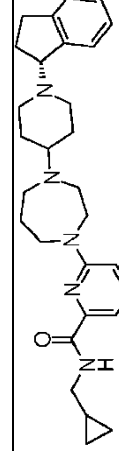
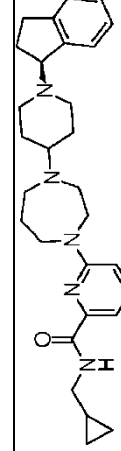
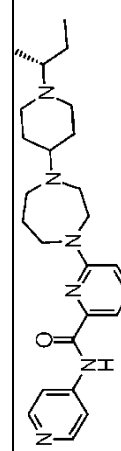
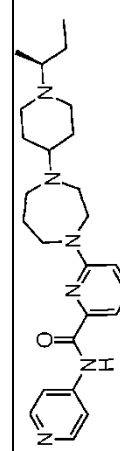
Los ejemplos 60-124 se prepararon de forma similar al ejemplo 59, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 81-88, 90-115 y 117 con el derivado de piperidin-4-ona adecuado; véase la tabla 17 a continuación.

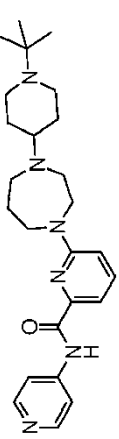
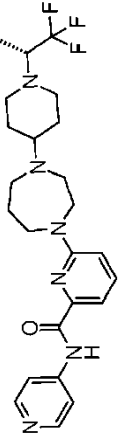
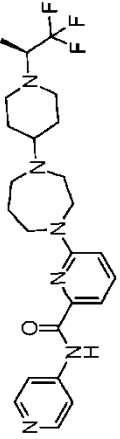
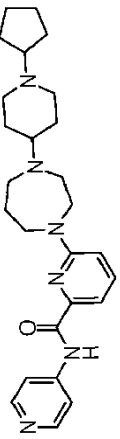
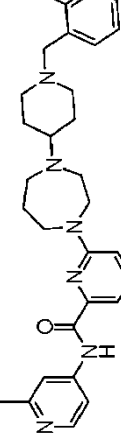
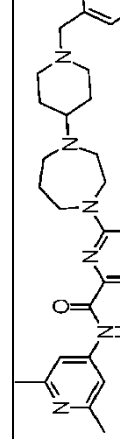
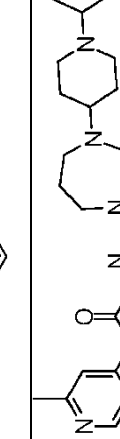
Tabla 17: Alquilaciones reductoras de los compuestos intermedios 81-88, 90-115 y 117

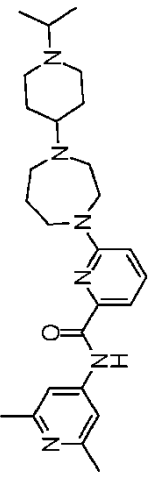
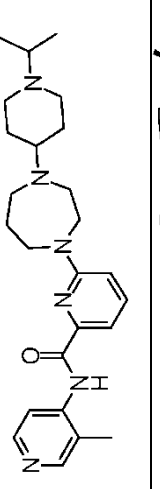
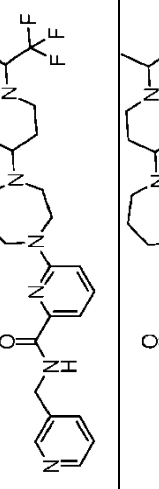
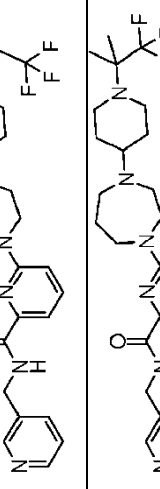
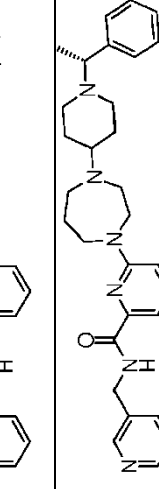
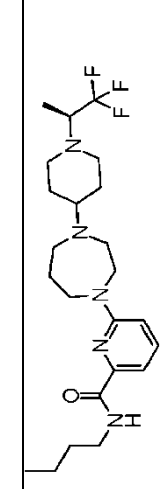



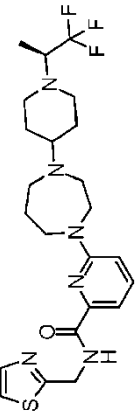
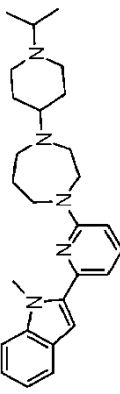
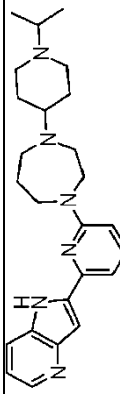
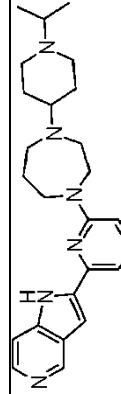
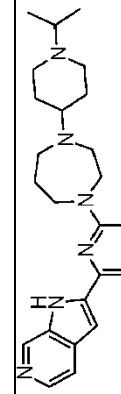
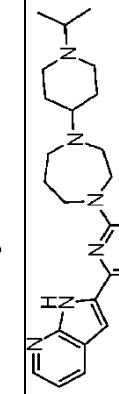
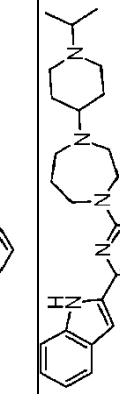
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
60		N-(Ciclopropilmetil)-6-[4-(1-etilpiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	81, *	31%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₅ N ₅ O: 385,284161, encontrado 385,284971. HPLC: Rf 3,87 min, 99,5% de pureza.
61		N-(Ciclopropilmetil)-6-[4-(1-propilpiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	81, *	30%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₇ N ₅ O: 399,299811, encontrado 399,299541. HPLC: Rf 3,93 min, 100% de pureza.
62		N-(Ciclopropilmetil)-6-[4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	81, *	40%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₅ N ₅ O: 397,284161, encontrado 397,284451. HPLC: Rf 3,89 min, 99,8% de pureza.
63		N-(Ciclopropilmetil)-6-[4-(1-(propan-2-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	81, *	36%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₇ N ₅ O: 399,299811, encontrado 399,300391. HPLC: Rf 3,90 min, 99,4% de pureza.
64		6-[4-(1-terc-Butilpiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida	81, *	14%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₉ N ₅ O: 413,315461, encontrado 413,315521. HPLC: Rf 3,90 min, 96,1% de pureza.
65		6-[4-(1-(Butan-2-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-N-(ciclopropil metil)piridina-2-carboxamida	81, 22	25%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₉ N ₅ O: 413,315461, encontrado 413,315641. HPLC: Rf 4,05 min, 99,7% de pureza.

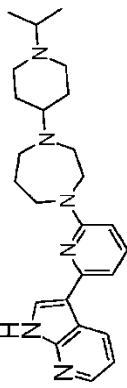
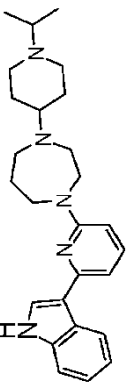
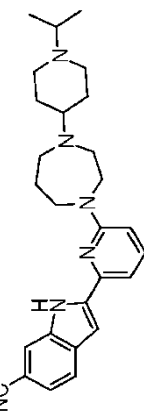
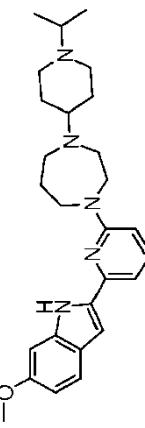
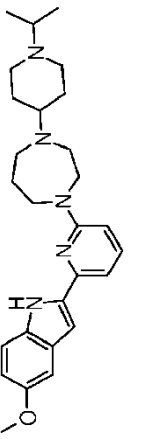
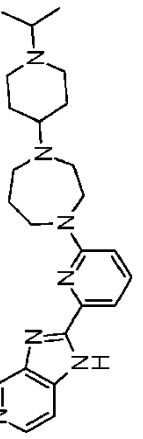
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
66		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-[1-(pentan-3-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 23	36%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₄₁ N ₅ O: 427,331111, encontrado 427,331491. HPLC: Rf 4,13 min, 100% de pureza.
67		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-[1-(1-fluoropropan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 10	9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₆ N ₅ O: 417,290389, encontrado 417,291219. HPLC: Rf 3,59 min, 100% de pureza.
68		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-[1-(1,1-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 11	21%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₅ F ₂ N ₅ O: 435,280967, encontrado 435,282337. HPLC: Rf 3,99 min, 100% de pureza.
69		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-[1-(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 12	5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ F ₃ N ₅ O: 453,271545, encontrado 453,273405. HPLC: Rf 5,16 min, 99,2% de pureza.
70		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-[1-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 15	9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₆ F ₃ N ₅ O: 467,287195, encontrado 467,288465. HPLC: Rf 4,13 min, 100% de pureza.
71		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 21	17%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₇ N ₅ O ₂ : 415,294725, encontrado 415,296525. HPLC: Rf 3,85 min, 100% de pureza.
72		6-[4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il]-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida	81, 24	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₉ N ₅ O: 425,315461, encontrado 425,315921. HPLC: Rf 4,07 min, 100% de pureza.

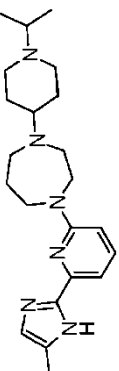
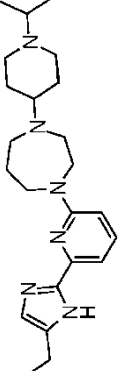
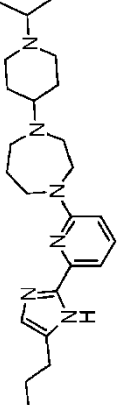
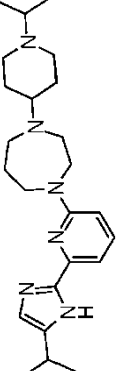
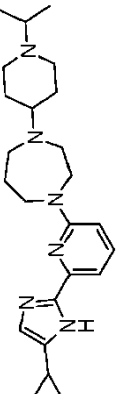
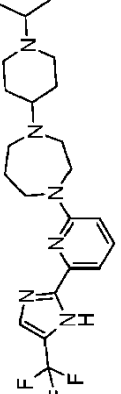
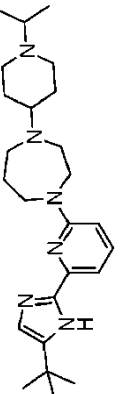
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
73		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-((1-(2-fluorociclopropil)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 16	4%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₈ N ₅ O: 443,306039, encontrado 443,304639. HPLC: Rf 3,87 min, 100% de pureza (gradiente 20-100%).
74		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-((1-(1R)-1-fenilil)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 17	5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O: 461,315461, encontrado 461,316741. HPLC: Rf 4,03 min, 100% de pureza (gradiente 20-100%).
75		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-((1-(1R)-1-(4-fluorofenil)etil)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 18	7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₈ N ₅ O: 479,306039, encontrado 479,306619. HPLC: Rf 3,96 min, 100% de pureza.
76		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-((1-(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 19	10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₉ N ₅ O: 473,315461, encontrado 473,316401. HPLC: Rf 4,29 min, 99,6% de pureza.
77		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-((1-(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	81, 20	5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₉ N ₅ O: 473,315461, encontrado 473,314341. HPLC: Rf 4,12 min, 100% de pureza.
78		6-(4-((1-(2R)-butan-2-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	83, 8	20%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 436,29506, encontrado 436,29509. HPLC: Rf 3,56 min, 100% de pureza.
79		6-(4-((1-(2S)-butan-2-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	83, 9	15%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 436,29506, encontrado 436,29628. HPLC: Rf 3,57 min, 100% de pureza.

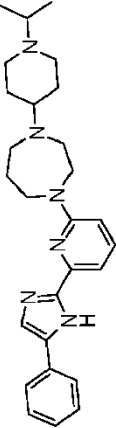
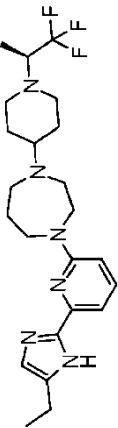
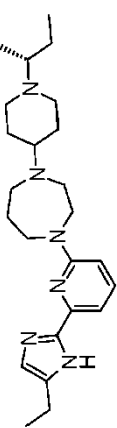
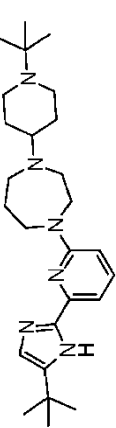
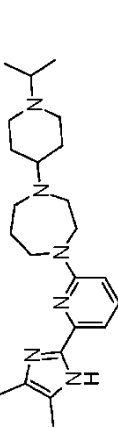
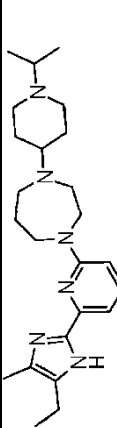
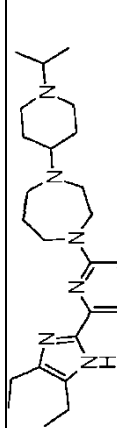
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
80		6-[4-(1-tert-Butilpiperidin-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl]-N-(piridina-4-yl)piridina-2-carboxamida	83, *	17%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 436,29506, encontrado 436,29503. HPLC: Rf 3,50 min, 100% de pureza.
81		N-(Piridin-4-yl)-6-(4-[(1-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	83, 13	1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₁ F ₃ N ₆ O: 476,251144, encontrado 476,253024. HPLC: Rf 4,15 min, 98,3% de pureza.
82		N-(Piridin-4-yl)-6-(4-[(1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	83, 12	11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₁ F ₃ N ₆ O: 476,251144, encontrado 476,251594. HPLC: Rf 4,36 min, 100% de pureza.
83		6-[4-(1-Ciclopentilpiperidin-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl]-N-(piridina-4-yl)piridina-2-carboxamida	83, 24	2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O: 448,29506, encontrado 448,29628. HPLC: Rf 3,61 min, 100% de pureza.
84		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil] diazepan-1-yl}-N-(2-metilpiridin-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-(2-metilpiridin-4-yl)piridina-2-carboxamida	84, 25	13%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₅ ClN ₆ O: 518,256087, encontrado 518,257537. HPLC: Rf 3,74 min, 100% de pureza.
85		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-yl}-1,4-diazepan-1-yl)-N-(2,6-dimetilpiridin-4-yl)piridina-2-carboxamida	86, 25	13%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₃₀ H ₃₇ ClN ₆ O: 532,271738, encontrado 532,272528. HPLC: Rf 3,81 min, 100% de pureza.
86		N-(2-Metilpiridin-4-yl)-6-[4-{1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl}-1,4-diazepan-1-yl]piridina-2-carboxamida	84, *	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 437,30234, encontrado 437,30215. HPLC: Rf 4,44 min, 100% de pureza.

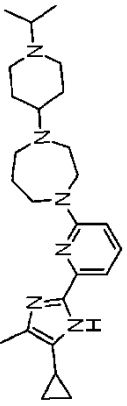
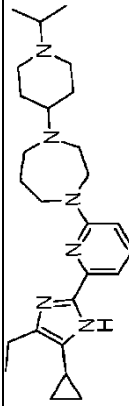
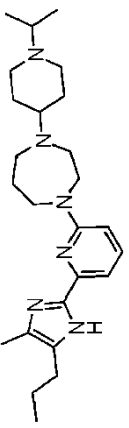
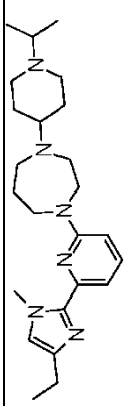
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
87		N-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-6-(4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	86, *	30%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O: 451,31799, encontrado 451,31717. HPLC: Rf 4,68 min, 99,8% de pureza.
88		N-(3-Metilpiridin-4-il)-6-(4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	85, *	89%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O: 437,30234, encontrado 437,30194. HPLC: Rf 4,37 min, 100% de pureza.
89		N-(Piridin-3-ilmetil)-6-(4-[1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	87, 12	14%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₃ F ₃ N ₆ O: 490,266794, encontrado 490,268534. HPLC: Rf 3,98 min, 97,4% de pureza.
90		N-(Piridin-3-ilmetil)-6-(4-[1-(4,4-trifluorobutan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	87, 15	23%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₅ F ₃ N ₆ O: 504,282444, encontrado 504,284294. HPLC: Rf 3,39 min, 99,4% de pureza.
91		N-(Piridin-3-ilmetil)-6-(4-[1-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	87, 14	10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₅ F ₃ N ₆ O: 504,282444, encontrado 504,283234. HPLC: Rf 3,88 min, 98,7% de pureza (gradiente 20-100%).
92		6-(4-[1-(1R)-1-Feniletil]piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida	87, 17	5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₃₀ H ₃₈ N ₆ O: 498,31071, encontrado 498,31218. HPLC: Rf 3,34 min, 99,2% de pureza (gradiente 20-100%).
93		N-Butil-6-(4-[1-(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	82, 12	46%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₆ F ₃ N ₅ O: 455,287195, encontrado 455,288705. HPLC: Rf 5,45 min, 99,1% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
94		N-(1,3-Tiazol-2-ilmetil)-6-(4-{1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	88, 12	9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C23H31F3N6OS: 496,223215, encontrado 496,225335. HPLC: Rf 4,92 min, 100% de pureza.
95		1-Metil-2-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-1H-indol	90, *	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C27H37N5; 432,31217, encontrado 432,31149. HPLC: Rf 5,11 min, 100% de pureza.
96		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-(6-{1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-il}piridina-2-il)-1,4-diazepan	91, *	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H34N6; 418,284495, encontrado 418,285865. HPLC: Rf 3,60 min, 100% de pureza.
97		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-(6-{1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-il}piridina-2-il)-1,4-diazepan	92, *	1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H34N6; 419,29177, encontrado 419,29028. HPLC: Rf 3,64 min, 99,1% de pureza.
98		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-(6-{1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-il}piridina-2-il)-1,4-diazepan	93, *	1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H34N6; 419,29177, encontrado 419,29202. HPLC: Rf 3,79 min, 99,2% de pureza.
99		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-(6-{1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-il}piridina-2-il)-1,4-diazepan	94, *	9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H34N6; 418,284495, encontrado 418,286015. HPLC: Rf 3,98 min, 98,8% de pureza.
100		2-(6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-1H-indol	95, *	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C26H35N5; 417,289246, encontrado 417,290196. HPLC: Rf 4,93 min, 100% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
101		1-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-4-(6-{1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-yl}piridina-2-yl)-1,4-diazepan	96, *	14%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ N ₆ : 418,284495, encontrado 418,286275. HPLC: Rf 3,57 min, 99,7% de pureza.
102		3-(6-{4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-yl)-1H-indol	97, *	2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₅ N ₅ : 417,289246, encontrado 417,289786. HPLC: Rf 3,67min, 100% de pureza.
103		2-(6-{4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-yl)-1H-indol-6-carbonitrilo	98, *	2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₄ N ₆ : 443,29177, encontrado 443,29233. HPLC: Rf 5,10 min, 98,4% de pureza.
104		6-metoxi-2-(6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-yl)-1H-indol	99, *	9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O: 448,30709, encontrado 448,30676. HPLC: Rf 5,04 min, 100% de pureza.
105		5-Metoxi-2-(6-{4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl}piridina-2-yl)-1H-indol	100, *	4%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O: 447,299811, encontrado 447,299691. HPLC: Rf 4,72 min, 100% de pureza.
106		1-(6-{3H-Imidazo[4,5-c]piridina-2-yl}piridina-2-yl)-4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepano	102, *	15%	LCMS (ES ⁺): 420,0 [MH] ⁺ . HPLC: Rf 3,37 min, 100% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
107		1-[6-(4-Metil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	101, *	3%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₄ N ₆ : 383,29177, encontrado 383,29163. HPLC: Rf 3,36 min, 98,7% de pureza.
108		1-[6-(4-Etil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	103, *	31%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₆ N ₆ : 396,300145, encontrado 396,300705. HPLC: Rf 3,41 min, 99,4% de pureza.
109		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-(4-propil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-1,4-diazepano	104, *	10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₈ N ₆ : 411,32307, encontrado 411,32318. HPLC: Rf 3,76 min, 99,4% de pureza.
110		1-[6-[4-(Propan-2-il)-1H-imidazol-2-il]piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	105, *	12%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₈ N ₆ : 411,32307, encontrado 411,32324. HPLC: Rf 3,72 min, 98,9% de pureza.
111		1-[6-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	106, *	17%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₆ N ₆ : 409,30742, encontrado 409,30743. HPLC: Rf 3,61 min, 98,7% de pureza.
112		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina-2-il]-1,4-diazepano	107, *	4%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₁ F ₃ N ₆ : 436,25623, encontrado 436,25566. HPLC: Rf 4,32 min, 97,2% de pureza.
113		1-[6-(4-terc-Butil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	108, *	14%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₄₀ N ₆ : 424,331445, encontrado 424,330735. HPLC: Rf 5,28 min, 98,0% de pureza (gradiente 5-50%).

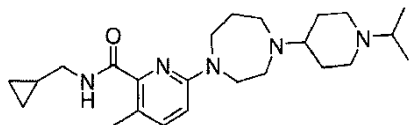
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
114		1-[6-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	109, *	28%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₆ N ₆ : 444,300145, encontrado 444,300585. HPLC: Rf 3,97 min, 98,3% de pureza.
115		1-[6-(4-Etil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il]-1,4-diazepano	103, 12	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₃ F ₃ N ₆ : 450,27188, encontrado 450,27393. HPLC: Rf 4,42 min, 99,7% de pureza.
116		1-[1-(2R)-Butan-2-il]piperidin-4-il]-4-[6-(4-etil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-1,4-diazepano	103, 8	22%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₈ N ₆ : 411,32307, encontrado 411,32349. HPLC: Rf 3,65 min, 100% de pureza.
117		1-[6-(4-terc-Butil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-(1-terc-butilpiperidin-4-il)-1,4-diazepano	108, *	22%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₄₂ N ₆ : 438,347095, encontrado 438,348015. HPLC: Rf 3,91 min, 97,1% de pureza.
118		1-[6-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	110, *	12%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₆ N ₆ : 397,30742, encontrado 397,30603. HPLC: Rf 3,51 min, 100% de pureza.
119		1-[6-(5-Etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	111, *	14%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₈ N ₆ : 411,32307, encontrado 411,32303. HPLC: Rf 3,69 min, 96,9% de pureza.
120		1-[6-(4,5-Dietil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	112, *	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₄₀ N ₆ : 425,33872, encontrado 425,3381. HPLC: Rf 3,93 min, 96,8% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
121		1-[6-(4-Ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	113, *	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₈ N ₆ : 423,32307, encontrado 423,32352. HPLC: Rf 3,79 min, 98,3% de pureza.
122		1-[6-(4-Ciclopropil-5-etil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	114, *	11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₄₀ N ₆ : 437,33872, encontrado 437,33795. HPLC: Rf 4,00 min, 99,1% de pureza.
123		1-[6-(5-Metil-4-propil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	115, *	9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₄₀ N ₆ : 425,33872, encontrado 425,33743. HPLC: Rf 3,95 min, 100% de pureza.
124		1-[6-(4-Etil-1-metil-1H-imidazol-2-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	117, *	35%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₈ N ₆ : 411,32307, encontrado 411,32251. HPLC: Rf 3,47 min, 99,6% de pureza.

* Compuesto intermedio disponible en el comercio

Ejemplo 125

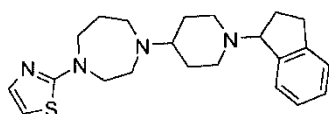
N-(Ciclopropilmetil)-3-metil-6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida



- 5 El ejemplo 125 se preparó de forma similar al ejemplo 63, usando el compuesto intermedio 195 en lugar del compuesto intermedio 81, para dar el compuesto del título (12%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₉N₅O: 413,315461, encontrado 413,315661. HPLC: R_f 4,01 min, 98,7% de pureza.

Ejemplo 126

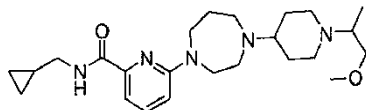
1-[1-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)piperidin-4-il]-4-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-diazepano



- 10 Se disolvieron el compuesto intermedio 196 (150 mg, 0,82 mmol) y el compuesto intermedio 19 racémico (176 mg, 0,82 mmol) en DCM (15 ml) y se añadió NaBH(OAc)₃ (867 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (30 ml), salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (64,1 mg, 21%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₀N₄S: 382,219118, encontrado 382,220358. HPLC: R_f 3,45 min, 98,9% de pureza.
- 15

Ejemplo 127

N-(Ciclopropilmetil)-6-{4-[1-(1-metoxipropan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida

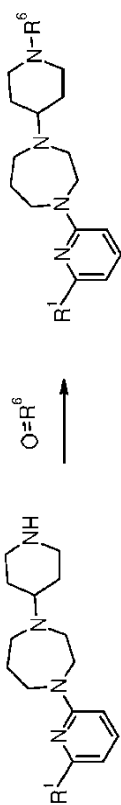


- 20 Se disolvieron el compuesto intermedio 119 (90,0 mg, 0,25 mmol) y metoxiacetona (22,2 mg, 0,25 mmol) en DCM (7 ml) y se añadió NaBH(OAc)₃ (267 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y se desaló (K₂CO₃ en DCM) para dar el compuesto del título (13,4 mg, 12%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₉N₅O₂ 429,310376, encontrado 429,311516. HPLC: R_f 3,94 min, 99,1% de pureza.

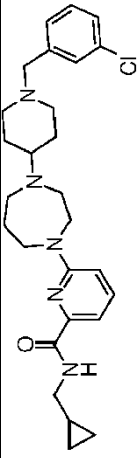
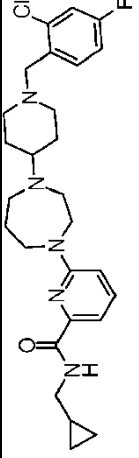
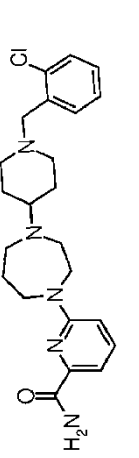
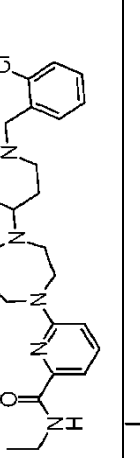
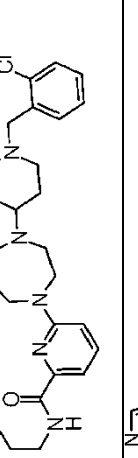
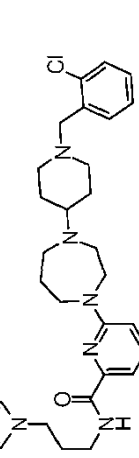
- 25 Ejemplos 128-139

Los ejemplos 128-139 se prepararon de forma similar al ejemplo 127, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 119-123 con el aldehído o cetona adecuado; véase la tabla 18 a continuación.

Tabla 18: Alquilaciones reductoras de los compuestos intermedios 119-123

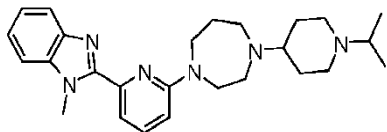


Ej.	Estructura	Nombre	MP/ Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
128		N-(Ciclopropilmetil)-6-((4-(1-(oxolan-3-yl)piperidin-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	Int 119 12%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₇ N ₅ O ₂ : 427,294725, encontrado 427,295685. HPLC: Rf 3,76 min, 99,1% de pureza.
129		6-((4-(1-Bencilpiperidin-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 119 23%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O: 447,299811, encontrado 447,301461. HPLC: Rf 4,23 min, 97,3% de pureza.
130		N-(Ciclopropilmetil)-6-((4-(1-((4-fluorofenil)metil)piridina-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	Int 119 25%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₆ N ₅ O: 465,290389, encontrado 465,291239. HPLC: Rf 4,29 min, 96,9% de pureza.
131		N-(Ciclopropilmetil)-6-((4-(1-((2-metilfenil)metil)piridina-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	Int 119 25%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O: 461,315461, encontrado 461,317091. HPLC: Rf 4,32 min, 98,6% de pureza.
132		6-((4-(1-((2-clorofenil)metil)piridina-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 119 59%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₆ N ₅ O: 481,260839, encontrado 481,262229. HPLC: Rf 5,14 min, 98,4% de pureza.
133		N-(Ciclopropilmetil)-6-((4-(1-((2-metoxifenil)metil)piridina-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	Int 119 45%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₂ : 477,310376, encontrado 477,311266. HPLC: Rf 4,31 min, 97,8% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	MP/ Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
134		6-(4-{1-[(3-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 119 34%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₆ CIN ₅ O: 481,260839, encontrado 481,262369. HPLC: Rf 4,45 min, 97,6% de pureza.
135		6-(4-{1-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida	Int 119 39%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₅ CIN ₅ O: 499,251417, encontrado 499,253217. HPLC: Rf 4,38 min, 97,2% de pureza.
136		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	Int 120 20%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₀ CIN ₅ O: 427,213888, encontrado 427,214648. HPLC: Rf 3,72 min, 100% de pureza.
137		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-etilpiridina-2-carboxamida	Int 121 1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ CIN ₅ O: 455,245188, encontrado 455,247018. HPLC: Rf 3,99 min, 99,1% de pureza.
138		N-Butil-6-(4-{1-[(2-clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida	Int 122 7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₈ CIN ₅ O: 483,276489, encontrado 483,277239. HPLC: Rf 4,44 min, 99,8% de pureza.
139		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piridina-2-carboxamida	Int 123 43%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₈ CIN ₇ O: 535,282637, encontrado 535,284117. HPLC: Rf 3,61 min, 97,5% de pureza.

Ejemplo 140

1-Metil-2-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridin-2-il)-1H-1,3-benzodiazol



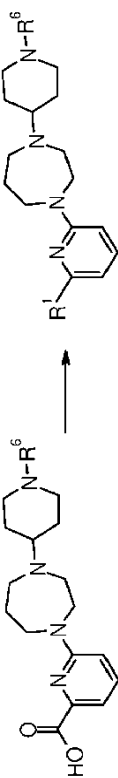
5 Se disolvieron el compuesto intermedio 135 (200 mg, 0,58 mmol), EDC.HCl (167 mg, 0,87 mmol), HONB (156 mg, 0,87 mmol), N-metil-1,2-fenilendiamina (177 mg, 1,45 mmol) y DIPEA (144 ml, 0,87 mmol) en DCM (4 ml) y se agitaron a 45°C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (25 ml), salmuera (25 ml) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por

10 cromatografía en columna, se disolvió en ácido acético (2 ml) y se calentó usando un aparato de microondas (150°C, absorción alta) durante 30 min. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM (25 ml), se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ (25 ml), salmuera (25 ml) y se concentró a vacío. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (44,3 mg, 18%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₆N₆; 433,30742, encontrado 433,30667. HPLC: R_f 3,66 min, 100% de pureza.

Ejemplos 141-152

15 Los ejemplos 141-152 se prepararon de forma similar al ejemplo 140, haciendo reaccionar el compuesto intermedio 135 con la anilina adecuada; véase la tabla 19 a continuación.

Tabla 19: Formación de amida y ciclado con el compuesto intermedio 135

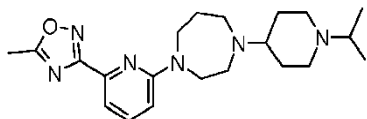


Ej.	Estructura	Nombre	Reactivo	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
141		2-(6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		24%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ N ₆ : 418,284495, encontrado 418,286455. HPLC: Rf 4,36 min, 99,6% de pureza.
142		7-Fluoro-2-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₃ FN ₆ : 437,28235, encontrado 437,28098. HPLC: Rf 3,94 min, 100% de pureza.
143		7-Metil-2-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₆ N ₆ : 433,30742, encontrado 433,30569. HPLC: Rf 3,91 min, 100% de pureza.
144		2-(6-{4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-1,3-benzodiazol		5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₃ F ₃ N ₆ : 487,27916, encontrado 487,27872. HPLC: Rf 4,50 min, 98,3% de pureza.
145		5,6-Difluoro-2-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₂ F ₂ N ₆ : 455,27293, encontrado 455,27115. HPLC: Rf 4,12 min, 100% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Reactivo	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
146		5,6-Dimetil-2-(6-(4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C27H38N6; 447,32307, encontrado 447,32205. HPLC: Rf 4,17 min, 100% de pureza.
147		6-Fluoro-2-(6-(4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		4%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H33FN6; 437,28235, encontrado 437,28287. HPLC: Rf 3,86 min, 99,2% de pureza.
148		6-metil-2-(6-(4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C26H36N6; 433,30742, encontrado 433,3064. HPLC: Rf 3,97 min, 99,4% de pureza.
149		2-(6-(4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol-6-carbonitrilo		7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C26H33N7; 444,28702, encontrado 444,2869. HPLC: Rf 4,13 min, 99,1% de pureza.
150		6-Metoxi-2-(6-(4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1H-1,3-benzodiazol		4%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C26H36N6O; 449,30234, encontrado 449,30258. HPLC: Rf 3,91 min, 100% de pureza.
151		2-(6-(4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1,3-benzotiazol		17%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H33N5S; 435,245667, encontrado 435,247347. HPLC: Rf 6,21 min, 98,7% de pureza.
152		2-(6-(4-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-il)-1,3-benzoxazol		20%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H33N5O; 419,268511, encontrado 419,269101. HPLC: Rf 4,43 min, 100% de pureza.

Ejemplo 153

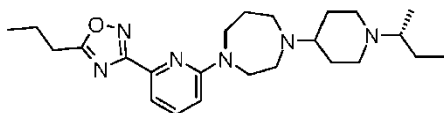
1-[6-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



- 5 Se disolvieron el compuesto intermedio 137 (125 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (108 mg, 0,83 mmol) en DCM (10 ml), se añadió cloruro de acetilo (28,6 mg, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (75 ml) y solución ac. sat. de Na₂CO₃ (25 ml) y la fracción orgánica se separó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en MeCN (2 ml) y xilenos (5 ml) y se calentó a 150°C durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10,0 mg, 11%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₃₂N₆O: 384,26376, encontrado 384,26221. HPLC: R_f 3,64 min, 98,5% de pureza.
- 10

Ejemplo 154

1-{1-[(2R)-Butan-2-il]piperidin-4-il}-4-[6-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano



- 15 El ejemplo 154 se preparó de forma similar al ejemplo 153, usando el compuesto intermedio 138 en lugar del compuesto intermedio 137 y cloruro de butanoilo en lugar de cloruro de acetilo, para dar el compuesto del título (8%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₈N₆O; 427,31799, encontrado 427,31772. HPLC: R_f 4,60 min, 100% de pureza.

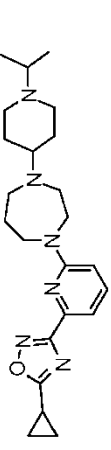
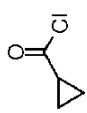
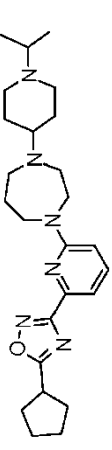
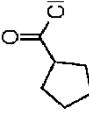
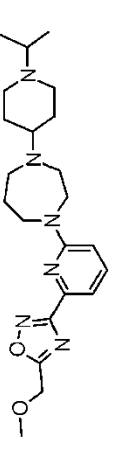
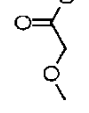
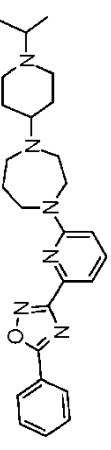
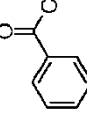
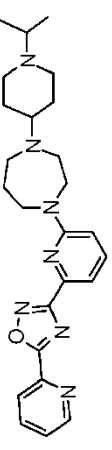
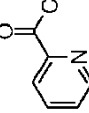
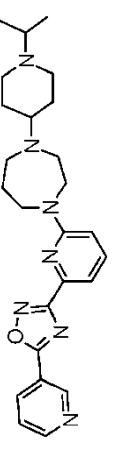
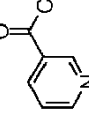
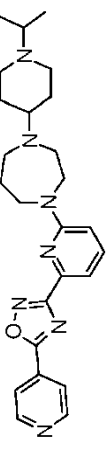
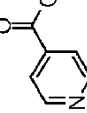
Ejemplos 155-167

- 20 Los ejemplos 155-167 se prepararon de forma similar al ejemplo 153, haciendo reaccionar el compuesto intermedio 137 con el cloruro de acilo adecuado; véase la tabla 20 a continuación.

Tabla 20: Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles a partir del compuesto intermedio 137

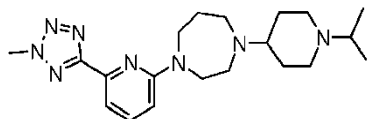


Ej.	Estructura	Nombre	Reactivo	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
155		Trihidrocloruro de 1-[6-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan		2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C22H34N6O: 398,27941, encontrado 398,27911. HPLC: Rf 3,98 min, 98,7% de pureza.
156		1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-(5-propil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-1,4-diazepano		10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C23H36N6O: 412,29506, encontrado 412,2952. HPLC: Rf 4,22 min, 97,8% de pureza.
157		1-[6-(5-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C24H38N6O: 427,31799, encontrado 427,31738. HPLC: Rf 4,80 min, 100% de pureza.
158		1-[6-[5-(Propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C23H36N6O: 413,30234, encontrado 413,30133. HPLC: Rf 4,44 min, 99,6% de pureza.
159		1-[6-(5-terc-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C24H38N6O: 427,31799, encontrado 427,31732. HPLC: Rf 4,69 min, 99,3% de pureza.
160		1-[6-[5-(2,2-Dimetilpropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H40N6O: 441,33364, encontrado 441,33356. HPLC: Rf 4,93 min, 98,4% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Reactivo	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
161		1-[6-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₄ N ₆ O: 410,27941, encontrado 410,28114. HPLC: Rf 4,14 min, 100% de pureza.
162		1-[6-(5-Ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		13%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₈ N ₆ O: 439,31799, encontrado 439,31766. HPLC: Rf 4,84 min, 100% de pureza.
163		1-[6-[5-(Metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		9%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₂ H ₃₄ N ₆ O ₂ : 414,274324, encontrado 414,275334. HPLC: Rf 3,79 min, 98,7% de pureza.
164		1-[6-(5-Fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridina-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano		2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₄ N ₆ O: 446,27941, encontrado 446,28124. HPLC: Rf 4,60 min, 97,1% de pureza.
165		Tetrahydrocloruro de 1-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-[5-(piridina-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-il]-1,4-diazepano		5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O: 447,274659, encontrado 447,274189. HPLC: Rf 3,99 min, 98,1% de pureza.
166		Tetrahydrocloruro de 1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-[5-(piridina-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-il]-1,4-diazepano		5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O: 447,274659, encontrado 447,274019. HPLC: Rf 3,90 min, 98,5% de pureza.
167		Tetrahydrocloruro de 1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-4-[6-[5-(piridina-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridina-2-il]-1,4-diazepano		5%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₃ N ₇ O: 447,274659, encontrado 447,275379. HPLC: Rf 3,70 min, 99,4% de pureza.

Ejemplo 168

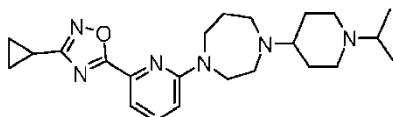
1-[6-(2-Metil-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



- 5 El compuesto intermedio 139 (317 mg, 0,86 mmol) se disolvió en DMF (6 ml), se añadió NaH (69,0 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de Mel (182 mg, 1,28 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió salmuera (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se lavó con heptano y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (14,0 mg, 4%) en forma de un sólido amarillo. HRMS (ESI+) calculado para C₂₀H₃₂N₈: 384,274993, encontrado 384,276623. HPLC: Rf 6,20 min, 97,7% de pureza.

Ejemplo 169

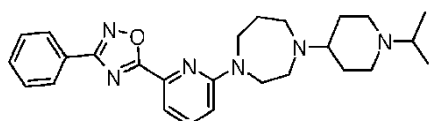
1-[6-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



- 15 El compuesto intermedio 135 (130 mg, 0,36 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (92,0 mg, 0,72 mmol) y DMF (100 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y los disolventes se separaron a vacío. Se disolvieron el residuo y DIPEA (111 mg, 0,86 mmol) en DCM (75 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (37,0 mg, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (75 ml) y solución ac. sat. de Na₂CO₃ (25 ml) y la fracción orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en xilenos (10 ml) y se calentó a 150°C durante 1 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (5,20 mg, 4%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₄N₆O: 410,27941, encontrado 410,28058. HPLC: Rf 4,18 min, 98,6% de pureza.

Ejemplo 170

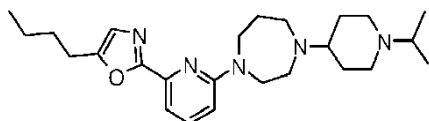
1-[6-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



- 30 El ejemplo 170 se preparó de forma similar al ejemplo 169, usando N'-hidroxibencenocarboximidamida en lugar de N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida, para dar el compuesto del título (6%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₄N₆O: 446,27941, encontrado 446,28042. HPLC: Rf 4,73 min, 98,2% de pureza.

Ejemplo 171

1-[6-(5-Butil-1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano

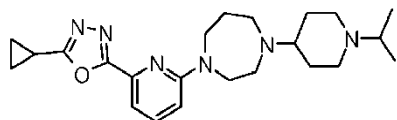


- 35 El compuesto intermedio 143 (222 mg, 0,50 mmol) se disolvió en MeCN (1,5 ml) y se añadió a una solución de PPh₃ (393 mg, 1,50 mmol) y hexafluoroetano (355 mg, 1,50 mmol) en MeCN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se añadió Et₃N (300 mg, 3,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se añadió una solución adicional de PPh₃ (131 mg, 0,50 mmol) y hexafluoroetano (119 mg, 0,50 mmol) en MeCN (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. Se añadieron salmuera y solución ac. sat. de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml y 2 x 30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (20,0 mg, 9%) en forma de una goma naranja. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₉N₅O: 425,315461, encontrado 425,316761. HPLC: Rf 4,74 min, 98,8% de pureza.

Ejemplo 172

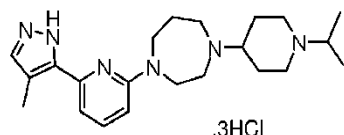
- 5 1-[6-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano



- 10 Se calentaron el compuesto intermedio 146 (249 mg, 0,58 mmol) y POCl₃ (7 ml) a 100°C durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío, se añadió solución ac. sat. de Na₂CO₃ (13 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (15,0 mg, 6%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₄N₆O: 410,27941, encontrado 410,28076. HPLC: Rf 3,76 min, 98,1% de pureza.

Ejemplo 173

Trihidrocloruro de 1-[6-(4-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il]-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano

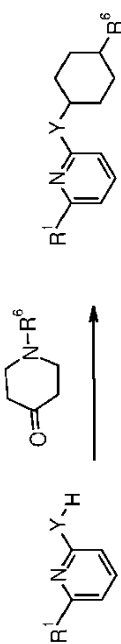


- 15 Se calentaron el compuesto intermedio 148 (45,0 mg, 0,11 mmol), hidrato de hidrazona (4 ml) y MeOH (unas gotas) a temperatura de reflujo durante 4 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y HCl (5 ml, 2,0 M en Et₂O) y los disolventes se separaron a vacío para dar el compuesto del título (3,60 mg, 9%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₄N₆; 382,284495, encontrado 382,285835. HPLC: Rf 3,30 min, 100% de pureza.

Ejemplos 174-184

Los ejemplos 174-184 se prepararon de forma similar al ejemplo 63, por alquilación reductora; véase la tabla 21 a continuación.

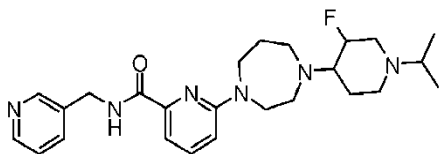
Tabla 21: Alquilaciones reductoras de los compuestos intermedios 150 y 154-158



Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
174		N-(Ciclopropilmetil)-6-(7-metil-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridina-2-carboxamida	150*	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₉ N ₅ O: 413,315461, encontrado 413,315301. HPLC: Rf 3,84 min, 97,7% de pureza.
175		6-(7,7-Dideuterio-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	157, *	19%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₂ [2H] ₂ N ₆ O: 424,29506, encontrado 424,29478. HPLC: Rf 3,45 min, 100% de pureza.
176		6-(4-{1-[(2R)-Butan-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	157, 8	11%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ [2H] ₂ N ₆ O: 438,31071, encontrado 438,31087. HPLC: Rf 3,56 min, 99,6% de pureza.
177		6-(4-{1-[(2S)-Butan-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	157, 9	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ [2H] ₂ N ₆ O: 438,31071, encontrado 438,3108. HPLC: Rf 3,56 min, 99,3% de pureza.
178		6-(7,7-Dideuterio-4-{1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	157, 12	10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₂₉ [2H] ₂ F ₃ N ₆ O: 478,266794, encontrado 478,264914. HPLC: Rf 4,35 min, 98,6% de pureza.
179		6-[4-(1-Ciclopentil)piperidin-4-il]-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridina-4-il)piridina-2-carboxamida	157, 24	1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₄ [2H] ₂ N ₆ O: 450,31071, encontrado 450,30879. HPLC: Rf 3,63 min, 99,3% de pureza.

Ejemplo 185

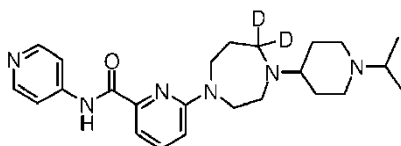
6-{4-[3-Fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida



- 5 El compuesto intermedio 43 (224 mg, 0,90 mmol) se disolvió en dioxano (3 ml) y se añadieron NaOtBu (111 mg, 1,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (30,1 mg, 0,03 mmol), Xantphos (53,7 mg, 0,07 mmol) y el compuesto intermedio 183 (200 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 d. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en DCM, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (5,61 mg, 1%) en forma de un sólido amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₅FN₆O: 454,285638, encontrado 454,287278. HPLC: Rf 3,07 min, 99,7% de pureza.

10 Ejemplo 186

6-{5,5-Dideuterio-4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



- 15 Se disolvieron el compuesto intermedio 173 (150 mg, 0,54 mmol), el compuesto intermedio 159 (123 mg, 0,54 mmol), BINAP (33,6 mg, 0,05 mmol), acetato de paladio (8,50 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (264 mg, 0,81 mmol) en dioxano (2 ml) y se calentaron a 100°C durante 4 d. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (14,1 mg, 6%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₂[2H]2N₆O: 424,29506, encontrado 424,29411. HPLC: Rf 3,43 min, 98,5% de pureza.

Ejemplos 187-202

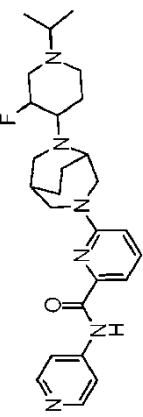
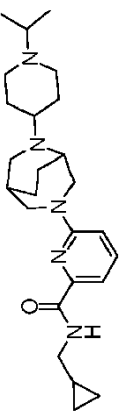
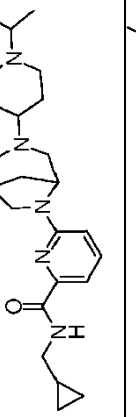
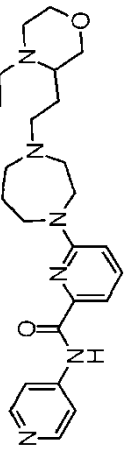
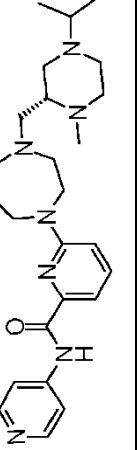
- 20 Los ejemplos 187-202 se prepararon de forma similar al ejemplo 186, por reacciones de Buchwald-Hartwig con los compuestos intermedios 173 y 174; véase la tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Reacciones de Buchwald-Hartwig de los compuestos intermedios 173 y 174



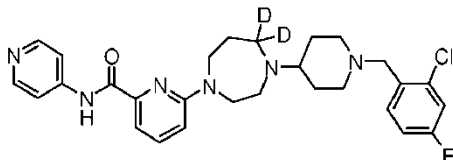
Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
187		6-(4-(3-Fluoro-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl)-5,5-dideuterio-1,4-diazepan-1-yl)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	173, 182	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₁ [2H] ₂ FN ₆ O: 442,285638, encontrado 442,283958. HPLC: Rf 3,42 min, 98,2% de pureza.
188		6-(4-(1-(2R)-Butan-2-il)piperidin-4-il)-5,5-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	173, 164	16%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ [2H] ₂ N ₆ O: 438,31071, encontrado 438,31053. HPLC: Rf 3,54 min, 99,6% de pureza.
189		6-(4-(1-(2S)-Butan-2-il)piperidin-4-il)-5,5-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	173, 165	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₄ [2H] ₂ N ₆ O: 438,31071, encontrado 438,3094. HPLC: Rf 3,54 min, 100% de pureza.
190		6-(5,5-Dideuterio-4-(1-(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)piperidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	173, 166	16%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₂₉ [2H] ₂ F ₃ N ₆ O: 478,266794, encontrado 478,264634. HPLC: Rf 4,35 min, 100% de pureza.
191		6-[4-(1-Ciclopentil)piperidin-4-il)-5,5-dideuterio-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	173, 167	2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₄ [2H] ₂ N ₆ O: 450,31071, encontrado 450,31108. HPLC: Rf 3,60 min, 100% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
192		N-(Ciclopropilmetil)-6-(5,5-dideuterio-4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	174, 159	1%	LCMS (ESI ⁺): 402,5 [MH] ⁺ . HPLC: Rf 3,75 min, 99,5% de pureza.
193		6-(3-Metil-4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)-N-(piridin-4-yl)piridina-2-carboxamida	173, 168	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H36N6O: 436,29506, encontrado 436,29695. HPLC: Rf 3,54 min, 100% de pureza.
194		N-(Ciclopropilmetil)-6-(3-metil-4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)piridina-2-carboxamida	174, 168	3%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C24H39N5O: 413,315461, encontrado 413,316781. HPLC: Rf 4,05 min, 100% de pureza.
195		6-(5,5-Dideuterio-3-metil-4-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-1,4-diazepan-1-yl)-N-(piridin-4-yl)piridina-2-carboxamida	173, 169	10%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H34[2H]2N6O: 438,31071, encontrado 438,30995. HPLC: Rf 3,53 min, 98,9% de pureza.
196		6-(5,5-Dideuterio-3-metil-4-[1-(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]piperidin-4-yl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-(piridin-4-yl)piridina-2-carboxamida	173, 170	1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C25H31[2H]2F3N6O: 492,282444, encontrado 492,281754. HPLC: Rf 4,41 min, 96,2% de pureza.
197		6-(6-[1-(Propan-2-yl)piperidin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl)-N-(piridin-4-yl)piridina-2-carboxamida	173, 172	7%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C26H36N6O: 448,29506, encontrado 448,29647. HPLC: Rf 3,62 min, 100% de pureza.

Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
198		6-{6-[3-Fluoro-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl}-N-(piridina-4-il)piperidina-2-carboxamida	173, 188	1%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₆ H ₃₅ FN ₆ O: 466,285638, encontrado 466,287348. HPLC: Rf 3,50 min, 99,7% de pureza.
199		Trihidrocloruro de N-(ciclopropilmetil)-6-{6-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl]piperidina-2-carboxamida	174, 172	15%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₉ N ₅ O: 425,315461, encontrado 425,314961. HPLC: Rf 3,85 min, 97,5% de pureza.
200		N-(Ciclopropilmetil)-6-{3-[1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl]piperidina-2-carboxamida	174	32%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₇ N ₅ O: 411,299811, encontrado 411,298381. HPLC: Rf 3,64 min, 99,2% de pureza.
201		6-(4-{2-[4-(Propan-2-yl)morfolin-3-iletil]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-4-il)piperidina-2-carboxamida	173, 243	15%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O ₂ : 452,289974, encontrado 452,291804. HPLC: Rf 3,50 min, 99,3% de pureza.
202		6-(4-[(2R)-1-Metil-4-(propan-2-yl)piperazin-2-iletil]-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piperidina-2-carboxamida	173,249	2%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₇ N ₇ O: 451,305959, encontrado 451,307619. HPLC: Rf 3,59 min, 99,5% de pureza.

Ejemplo 203

6-(4-{1-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il}-5,5-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

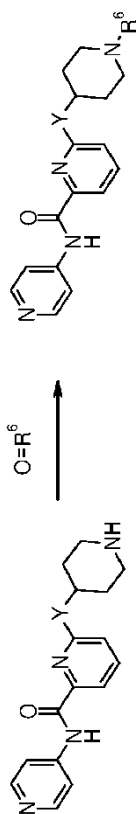


- 5 El compuesto intermedio 175 (200 mg, 0,52 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadieron 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (166 mg, 1,05 mmol) y NaBH(OAc)₃ (554 mg, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (69,7 mg, 25%) en forma de un sólido amarillo pálido. HRMS (ESI+) calculado para C₂₈H₃₀[2H]₂ClFN₆O: 524,246666, encontrado
- 10 524,245956. HPLC: R_f 3,93 min, 99,3% de pureza.

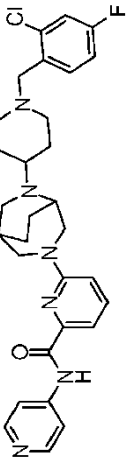
Ejemplos 204-209

Los ejemplos 204-209 se prepararon de forma similar al ejemplo 203, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 175, 185, 191 y 273 con el aldehído adecuado; véase la tabla 23 a continuación.

Tabla 23: Reacciones de alquilación reductora con los compuestos intermedios 175, 185, 191 y 273

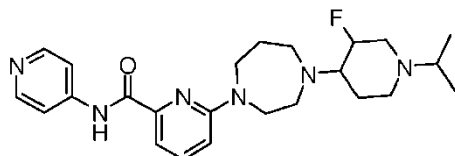


Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
204		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-5,5-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	175	18%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₁ [2H] ₂ CIN ₆ O: 506,256087, encontrado 506,256187. HPLC: Rf 3,86 min, 98,9% de pureza.
205		6-(4-{1-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il}-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	273	17%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₈ H ₃₀ [2H] ₂ CIFN ₆ O: 524,246666, encontrado 524,246206. HPLC: Rf 3,95 min, 99,5% de pureza.
206		6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-5,5-dideuterio-3-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	185	27%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₃ [2H] ₂ CIN ₆ O: 520,271738, encontrado 520,271778. HPLC: Rf 3,94 min, 100% de pureza.
207		6-(4-{1-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]piperidin-4-il}-5,5-dideuterio-3-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	185	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₉ H ₃₂ [2H] ₂ CIFN ₆ O: 538,262316, encontrado 538,261216. HPLC: Rf 4,01 min, 99,1% de pureza.
208		6-(6-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	191	6%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₃₀ H ₃₅ CIN ₆ O: 530,256087, encontrado 530,256037. HPLC: Rf 3,98 min, 99,8% de pureza.

209		6-(6-{1-[(2-Chloro-4-fluorofenil)methyl]piperidin-4-yl}-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl)-N-(piperidin-4-yl)piridina-2-carboxamida	191	7%	HRMS (ESI+) calculado para C ₃₀ H ₃₄ ClFN ₆ O: 548,246666, encontrado 548,246636. HPLC: Rf 4,07 min, 100% de pureza.
-----	---	---	-----	----	---

Ejemplo 210

6-{4-[3-Fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

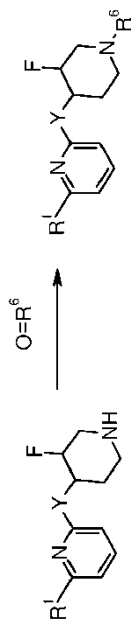


5 El ejemplo 210 se preparó de forma similar al ejemplo 203, usando el compuesto intermedio 125 en lugar del compuesto intermedio 175 y acetona en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (22%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₃FN₆O: 440,269988, encontrado 440,271298. HPLC: R_f 3,40 min, 100% de pureza.

Ejemplos 211-214

10 Los ejemplos 211-214 se prepararon de forma similar al ejemplo 210, haciendo reaccionar los compuestos intermedios 126, 176 y 177 con la cetona adecuada; véase la tabla 24 a continuación.

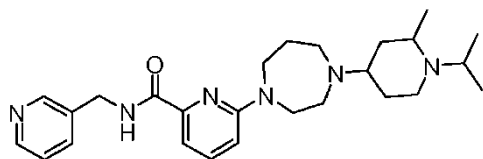
Tabla 24: Reacciones de alquilación reductora con los compuestos intermedios 126, 176 y 177



Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
211		6-(4-[3-Fluoro-1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl]-7,7-dideuterio-1,4-diazepan-1-yl)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida	176	21%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₁ [² H] ₂ FN ₆ O: 442,285638, encontrado 442,284838. HPLC: Rf 3,86 min, 98,2% de pureza.
212		1-[6-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-4-[3-fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	126	30%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₄ H ₃₅ FN ₆ : 427,298, encontrado 427,29803. HPLC: Rf 3,58 min, 99,1% de pureza.
213		1-[6-(4-Ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-4-[3-fluoro-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepano	177	15%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₅ H ₃₇ FN ₆ : 441,31365, encontrado 441,3136. HPLC: Rf 3,71 min, 98,4% de pureza.
214		1-(1-Ciclopropil-3-fluoropiperidin-4-il)-4-[6-(4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-1,4-diazepano	177	8%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₇ H ₃₉ FN ₆ : 467,3293, encontrado 467,3287. HPLC: Rf 3,81 min, 99,3% de pureza.

Ejemplo 215

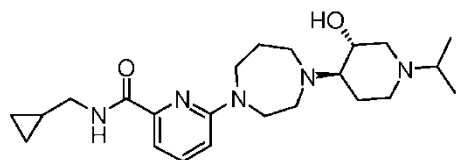
6-{4-[2-Metil-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida



5 El ejemplo 215 se preparó de forma similar al ejemplo 203, usando el compuesto intermedio 127 en lugar del compuesto intermedio 175 y acetona en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (1%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₈N₆O: 450,31071, encontrado 450,31244. HPLC: R_f 3,24 min, 100% de pureza.

Ejemplo 216

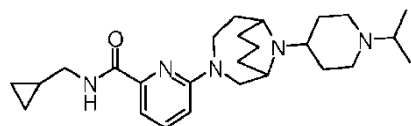
N-(Ciclopropilmetil)-6-{4-[(3R)-3-hidroxi-1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida



10 El ejemplo 216 se preparó de forma similar al ejemplo 203, usando el compuesto intermedio 128 en lugar del compuesto intermedio 175 y acetona en lugar de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído, para dar el compuesto del título (14%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₇N₅O₂: 415,294726, encontrado 415,295486. HPLC: R_f 3,58 min, 100% de pureza.

Ejemplo 217

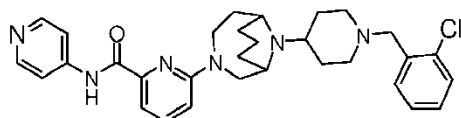
N-(Ciclopropilmetil)-6-{10-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-3-il}piridina-2-carboxamida



20 El ejemplo 217 se preparó de forma similar al ejemplo 63, usando el compuesto intermedio 192 en lugar del compuesto intermedio 81, para dar el compuesto del título (11%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₄₁N₅O: 439,331111, encontrado 439,333241. HPLC: R_f 4,18 min, 98,9% de pureza.

Ejemplo 218

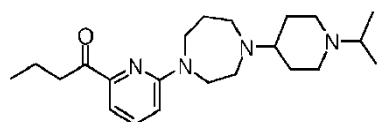
6-(10-[1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il]-3,10-diazabicyclo[4.3.1]decan-3-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



25 El ejemplo 218 se preparó de forma similar al ejemplo 217, usando el compuesto intermedio 193 en lugar del compuesto intermedio 192 y el compuesto intermedio 25 en lugar de 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona, para dar el compuesto del título (23%) en forma de un sólido amarillo. HRMS (ESI+) calculado para C₃₁H₃₇ClN₆O: 544,271738, encontrado 544,271478. HPLC: R_f 4,08 min, 99,4% de pureza.

Ejemplo 219

1-(6-[4-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il]piridin-2-il)butan-1-ona

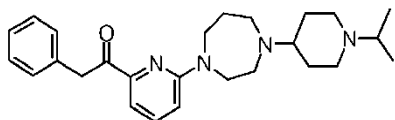


30

5 El compuesto intermedio 184 (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se añadió bromuro de propilmagnesio (1,28 ml, 2 M en Et₂O, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (20,2 mg, 21%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₆N₄O: 372,288912, encontrado 372,290132. HPLC: Rf 4,18 min, 99,2% de pureza.

Ejemplo 220

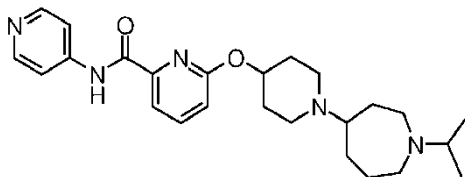
2-Fenil-1-(6-{4-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-1,4-diazepan-1-il}piridin-2-il)etan-1-ona



10 El compuesto intermedio 184 (342 mg, 0,88 mmol) se disolvió en THF (8 ml) y se añadió cloruro de bencilmagnesio (8,78 ml, 1 M en Et₂O, 8,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (2,83 mg, 1%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₆N₄O: 420,288912, encontrado 420,290762. HPLC: Rf 4,50 min, 99,6% de pureza.

Ejemplo 221

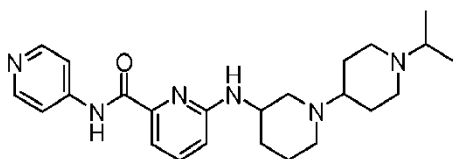
6-({1-[1-(Propan-2-il)azepan-4-il]piperidin-4-il}oxi)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



20 El compuesto intermedio 200 (102 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron acetona (19,0 µl, 0,26 mmol) y NaBH(OAc)₃ (273 mg, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 d, se diluyó con DCM (30 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (20 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,86 mg, 1%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₅N₅O₂: 437,279075, encontrado 437,279315. HPLC: Rf 3,45 min, 95,6% de pureza.

Ejemplo 222

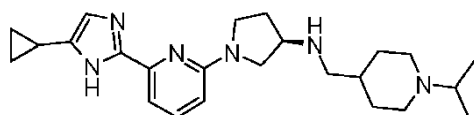
6-({1-[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]piperidin-3-il}amino)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



30 El compuesto intermedio 201 (54,0 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y NaOH ac. 1 M (20 ml). La fracción acuosa se hizo básica a pH 14 con NaOH y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona (40,0 µl, 0,27 mmol) y NaBH(OAc)₃ (57,0 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 d. Se añadieron 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona (40,0 µl, 0,27 mmol) y NaBH(OAc)₃ (57,0 mg, 0,30 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante 1 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (2,33 mg, 4%) en forma de una goma blanca. LCMS (ES⁺): 423,2 [MH]⁺. HPLC: Rf 3,49 min, 99,2% de pureza.

Ejemplo 223

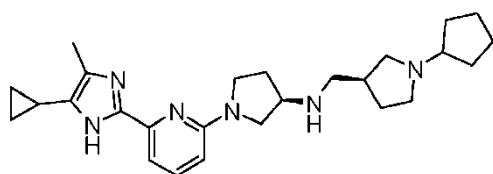
40 (3R)-1-[6-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-N-[[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]metil]piperidin-3-amina



El compuesto intermedio 206 (75,0 mg, 0,18 mmol) se disolvió en THF (5 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió LiAlH₄ (0,71 ml, 2,4 M en THF, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (20 ml) y se inactivó con agua (0,40 ml) y NaOH ac. 1 M (0,20 ml). Se añadió MgSO₄ y la reacción se agitó durante 15 min, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (8,39 mg, 12%) en forma de un sólido de color beige. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₆N₆: 409,30742, encontrado 409,30701. HPLC: Rf 3,61 min, 99,4% de pureza.

Ejemplo 224

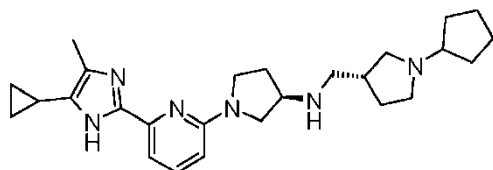
(3R)-N-[[[(3S)-1-Ciclopentilpirrolidin-3-il]metil]-1-[6-(4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-amina



El ejemplo 224 se preparó de forma similar al ejemplo 223, usando el compuesto intermedio 210 en lugar del compuesto intermedio 206, para dar el compuesto del título (22,1 mg, 44%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₈N₆: 435,32307, encontrado 435,32275. HPLC: Rf 3,58 min, 98,4% de pureza.

Ejemplo 225

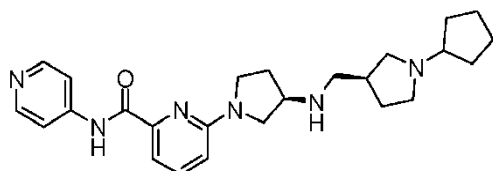
(3R)-N-[[[(3R)-1-Ciclopentilpirrolidin-3-il]metil]-1-[6-(4-ciclopropil-5-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-amina



El ejemplo 225 se preparó de forma similar al ejemplo 223, usando el compuesto intermedio 211 en lugar del compuesto intermedio 206, para dar el compuesto del título (30,3 mg, 46%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₈N₆: 435,32307, encontrado 435,32291. HPLC: Rf 3,57 min, 98,4% de pureza.

Ejemplo 226

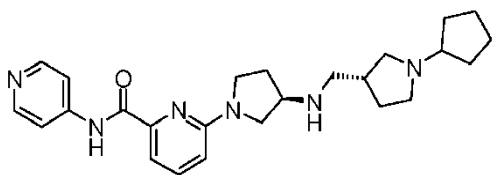
6-[(3R)-3-[[[(3S)-1-Ciclopentilpirrolidin-3-il]metil]amino]pirrolidin-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 213 (300 mg, 0,82 mmol) se disolvió en DCM (10,0 ml), se añadieron ciclopentanona (72,3 mg, 0,86 mmol) y NaBH(OAc)₃ (347 mg, 1,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98,9 mg, 28%). HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₄N₆O: 435,28669, encontrado 435,28659. HPLC: Rf 3,26 min, 100% de pureza.

Ejemplo 227

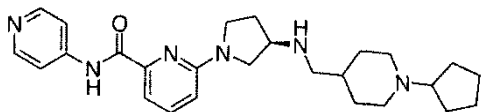
6-[(3R)-3-[[[(3R)-1-Ciclopentilpirrolidin-3-il]metil]amino]pirrolidin-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



El ejemplo 227 se preparó de forma similar al ejemplo 226, usando el compuesto intermedio 214 en lugar del compuesto intermedio 213, para dar el compuesto del título (6%) en forma de un sólido amarillo pálido. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₄N₆O: 435,28669, encontrado 435,28711. HPLC: R_f 3,27 min, 100% de pureza.

5 Ejemplo 228

6-[[3R]-3-[[1-(Ciclopentilpiperidin-4-il)metil]amino]pirrolidin-1-il]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

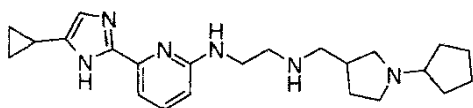


El compuesto intermedio 215 se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron ciclopentanona (170 mg, 2,02 mmol) y NaBH(OAc)₃ (779 mg, 3,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con DCM (25 ml) y se inactivó con agua (10 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (510 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (10,9 mg, 1%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₆N₆O: 449,30234, encontrado 449,30127. HPLC: R_f 3,25 min, 99,8% de pureza.

10

Ejemplo 229

15 [(1-Ciclopentilpirrolidin-3-il)metil](2-[[6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)amina

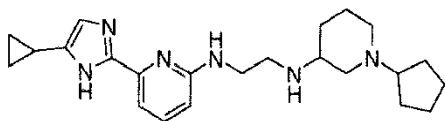


El compuesto intermedio 225 (150 mg, 0,37 mmol) se disolvió en THF (5 ml) a 0°C y se añadió gota a gota LiAlH₄ (1,00 ml, 2,4 M en THF, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 67°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a -5°C y se inactivó con agua (98 µl), NaOH ac. al 15% (98 µl) y agua (300 µl). El residuo se extrajo con EtOAc (7 x 10 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y cromatografía en columna para dar el compuesto del título (4,07 mg, 3%) en forma de una goma amarillo claro. LCMS (ES⁺): 395,2 [MH]⁺. HPLC: R_f 3,70 min, 99,6% de pureza.

20

Ejemplo 230

1-Ciclopentil-N-(2-[[6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)piperidin-3-amina



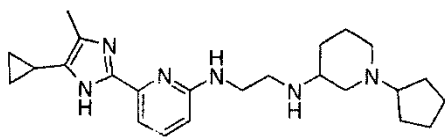
25

El compuesto intermedio 228 (226 mg, 0,53 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se desaló usando un cartucho de SPE de MP-TsOH, eluyendo con amoníaco 7 N en MeOH. La mitad del residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadieron ciclopentanona (19,8 µl, 0,22 mmol) y NaBH(OAc)₃ (85,7 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título bruto (13,2 mg, 17%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₄N₆: 395,29177, encontrado 395,29117. HPLC: R_f 3,63 min, 98,2% de pureza.

30

Ejemplo 231

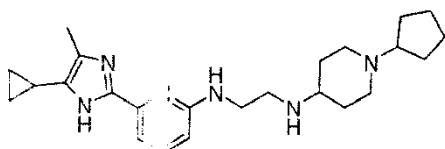
35 N-{2-[[1-(Ciclopentilpiperidin-3-il)amino]etil]-6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il}amina



El ejemplo 231 se preparó de forma similar al ejemplo 230, usando el compuesto intermedio 229 en lugar del compuesto intermedio 228, para dar el compuesto del título (22%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₆N₆: 409,30742, encontrado 409,30695. HPLC: R_f 3,81 min, 96,7% de pureza.

5 Ejemplo 232

1-Ciclopentil-N-(2-[[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)piperidin-4-amina

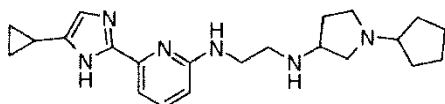


El ejemplo 232 se preparó de forma similar al ejemplo 231, usando el compuesto intermedio 230 en lugar del compuesto intermedio 229, para dar el compuesto del título (11%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₆N₆: 409,30742, encontrado 409,30737. HPLC: R_f 3,78 min, 98,4% de pureza.

10

Ejemplo 233

N-(2-[[1-Ciclopentilpirrolidin-3-il]amino]etil)-6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-amina

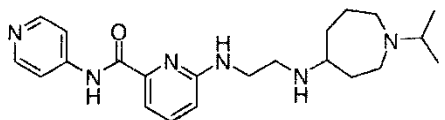


El ejemplo 233 se preparó de forma similar al ejemplo 230, usando el compuesto intermedio 231 en lugar del compuesto intermedio 228, para dar el compuesto del título (11%) en forma de un sólido blanquecino. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₂N₆: 381,27612, encontrado 381,27554. HPLC: R_f 3,74 min, 98,5% de pureza.

15

Ejemplo 234

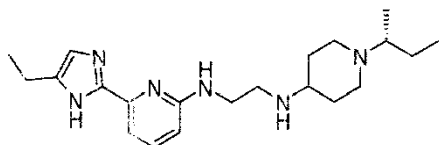
6-[[2-[[1-(Propan-2-il)azepan-4-il]amino]etil]amino]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



El ejemplo 234 se preparó de forma similar al ejemplo 230, usando el compuesto intermedio 232 en lugar del compuesto intermedio 228 y acetona en lugar de ciclopentanona, para dar el compuesto del título (18%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₂N₆O: 396,26376, encontrado 396,26423. HPLC: R_f 3,35 min, 95,1% de pureza.

Ejemplo 235

1-[(2R)-Butan-2-il]-N-(2-[[6-(4-etil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)piperidin-4-amina

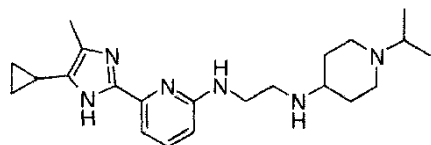


30

El compuesto intermedio 217 (168 mg, 0,73 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron (R)-1-sec-butilpiperidin-4-ona (169 mg, 1,09 mmol) y NaBH(OAc)₃ (308 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con DCM (10 ml) y se inactivó con agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (66,7 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₃₄N₆: 371,29177, encontrado 371,29163. HPLC: R_f 3,52 min, 99,5% de pureza.

Ejemplo 236

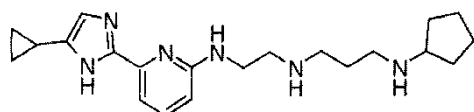
N-(2-[[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)-1-(propan-2-il)piperidin-4-amina



- 5 El ejemplo 236 se preparó de forma similar al ejemplo 235, usando el compuesto intermedio 218 en lugar del compuesto intermedio 217 y 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona en lugar de (R)-1-sec-butil-piperidin-4-ona, para dar el compuesto del título (9%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₄N₆: 383,29177, encontrado 383,29147. HPLC: R_f 3,60 min, 97,2% de pureza.

Ejemplo 237

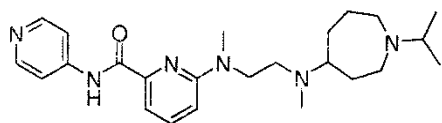
N-(2-[[3-(Ciclopentilamino)propil]amino]etil)-6-(5-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-amina



- 10 El ejemplo 237 se preparó de forma similar al ejemplo 229, usando el compuesto intermedio 235 en lugar del compuesto intermedio 225, para dar el compuesto del título (17%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₃₂N₆: 369,27612, encontrado 369,27597. HPLC: R_f 3,62 min, 99,3% de pureza.

Ejemplo 238

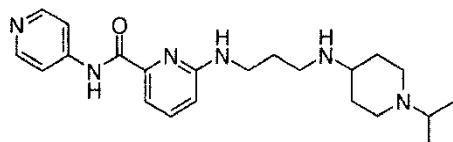
6-[Metil(2-{metil[1-(propan-2-il)azepan-4-il]amino}etil)amino]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



- 15 El compuesto intermedio 220 (163 mg, 0,64 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadieron el compuesto intermedio 236 (299 mg, 1,93 mmol) y NaBH(OAc)₃ (880 mg, 3,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d, se diluyó con DCM (20 ml) y se inactivó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (20 ml). La fracción acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (2,49 mg, 1%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₆N₆O: 424,29506, encontrado 424,29622. HPLC: R_f 3,43 min, 100% de pureza.

Ejemplo 239

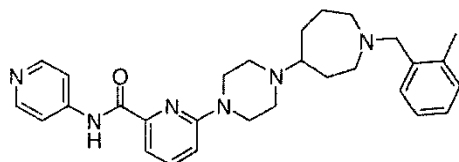
6-[[3-[[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]amino]propil]amino]-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



- 25 El ejemplo 239 se preparó de forma similar al ejemplo 238, usando el compuesto intermedio 221 en lugar del compuesto intermedio 220 y 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona en lugar del compuesto intermedio 236, para dar el compuesto del título (1%) en forma de un sólido amarillo. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₂N₆O: 396,26376, encontrado 396,26402. HPLC: R_f 3,38 min, 98,3% de pureza.

30 Ejemplo 240

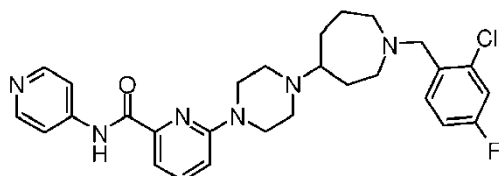
6-(4-{1-[(2-Metilfenil)metil]azepan-4-il}piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



- 5 El compuesto intermedio 238 (250 mg, 0,30 mmol) se disolvió en MeCN (20 ml) y se añadieron K_2CO_3 (220 mg, 1,58 mmol) y bromuro de 2-metilbencilo (50,0 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (50 ml), la fracción orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,050 g, 38%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para $C_{29}H_{36}N_6O$: 484,29506, encontrado 484,29613. HPLC: Rf 3,86 min, 98,9% de pureza.

Ejemplo 241

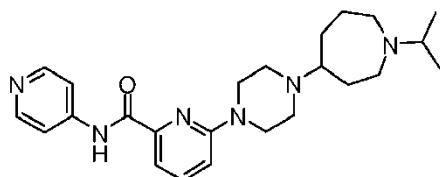
6-(4-{1-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]azepan-4-il}piperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



- 10 El compuesto intermedio 238 (50,0 mg, 0,53 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y se añadieron 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (170 mg, 1,05 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (0,56 g, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 96 h, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (75 ml), salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0,060 g, 23%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para $C_{28}H_{32}ClFN_6O$: 522,231016, encontrado 522,233146. HPLC: Rf 3,91 min, 100% de pureza.

Ejemplo 242

6-{4-[1-(Propan-2-il)azepan-4-il]piperazin-1-il}-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida

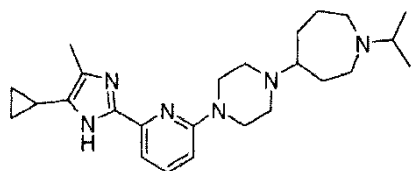


- 20 El compuesto intermedio 237 (71,0 mg, 0,15 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), se añadió TFA (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los disolventes se separaron a vacío, el residuo se disolvió en DCM (10 ml), y se añadieron acetona (17,2 mg, 0,30 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (157 mg, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 7 h, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na_2CO_3 (25 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (12,4 mg, 20%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{34}N_6O$: 422,27941, encontrado 422,28141.

25

Ejemplo 243

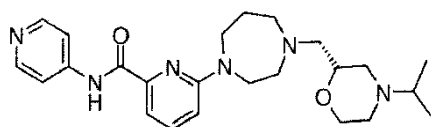
4-{4-[6-(5-Ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-il}-1-(propan-2-il)azepan



- 30 El ejemplo 243 se preparó de forma similar al ejemplo 242, usando el compuesto intermedio 240 en lugar del compuesto intermedio 237, para dar el compuesto del título (49%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para $C_{25}H_{38}N_6$: 423,32307, encontrado 423,32147. HPLC: Rf 3,67 min, 99,6% de pureza.

Ejemplo 244

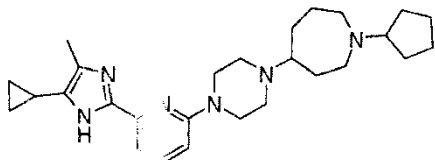
6-(4-[[2(R)-4-(Propan-2-il)morfolin-2-il]metil]-1,4-diazepan-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



El ejemplo 244 se preparó de forma similar al ejemplo 242, usando el compuesto intermedio 252 en lugar del compuesto intermedio 237, para dar el compuesto del título (15%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₄N₆O₂: 438,274324, encontrado 438,275684. HPLC: Rf 3,51 min, 99,1% de pureza.

Ejemplo 245

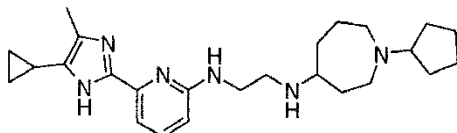
- 5 1-Ciclopentil-4-{4-[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-il}azepano



El ejemplo 245 se preparó de forma similar al ejemplo 243, usando ciclopentanona en lugar de acetona, para dar el compuesto del título (28%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₄₀N₆: 449,33872, encontrado 449,33856. HPLC: Rf 3,80 min, 99,4% de pureza.

10 Ejemplo 246

- 1-Ciclopentil-N-(2-[[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)azepan-4-amina

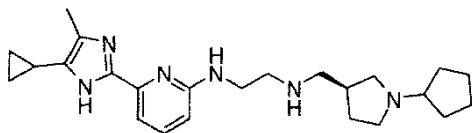


El ejemplo 246 se preparó de forma similar al ejemplo 245, usando el compuesto intermedio 233 en lugar del compuesto intermedio 240, para dar el compuesto del título (12%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₈N₆: 423,32307, encontrado 423,32214. HPLC: Rf 3,78 min, 98,1% de pureza.

15

Ejemplo 247

- {{(3S)-1-Ciclopentilpirrolidin-3-il}metil}(2-[[6-(5-ciclopropil-4-metil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]amino]etil)amina

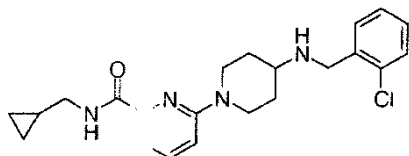


20

El ejemplo 247 se preparó de forma similar al ejemplo 223, usando el compuesto intermedio 227 en lugar del compuesto intermedio 206, para dar el compuesto del título (8,77 mg, 8%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₆N₆: 409,30742, encontrado 409,30582. HPLC: Rf 3,50 min, 98,2% de pureza.

Ejemplo 248

- 6-(4-[[2-(2-clorofenil)metil]amino]piperidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida



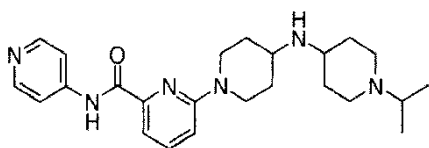
25

Se disolvieron el compuesto intermedio 203 (427 mg, 1,38 mmol) y 2-clorobenzaldehído (193 mg, 1,38 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió NaBH(OAc)₃ (1,46 g, 6,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se inactivó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (3 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (22,9 mg, 4%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₂₇ClN₄O; 399,19462, encontrado 399,19543. PLC: Rf 5,16 min, 100% de pureza.

30

Ejemplo 249

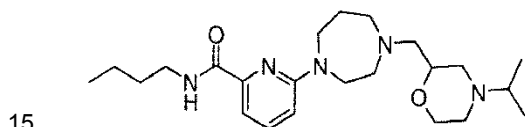
- 6-(4-[[1-(Propan-2-il)piperidin-4-il]amino]piperidin-1-il)-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



5 El compuesto intermedio 274 (254 mg, 0,64 mmol) se disolvió en DCM (8 ml), se añadió TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y NaOH ac. 1 M (10 ml). La fracción acuosa se hizo básica a pH 14 con NaOH y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM (6 ml) y se añadieron 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona (78,0 μl, 0,53 mmol) y NaBH(OAc)₃ (111 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 d. Se añadieron 1-(propan-2-il)piperidin-4-ona (78,0 μl, 0,53 mmol) y NaBH(OAc)₃ (111 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se inactivó con agua (5 ml) y la fracción orgánica se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (22,0 mg, 11%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₃₄N₆O: 422,27941, encontrado 422,28129. HPLC: Rf 3,53 min, 100% de pureza.

Ejemplo 250

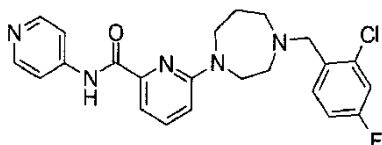
N-Butil-6-(4-{[4-(propan-2-il)morfolin-2-il]metil}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida



15 El ejemplo 250 se preparó de forma similar al ejemplo 242 usando el compuesto intermedio 239 en lugar del compuesto intermedio 237, para dar el compuesto del título (19%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₉N₅O₂: 417,310376, encontrado 417,312286. HPLC: Rf 3,99 min, 100% de pureza.

Ejemplo 251

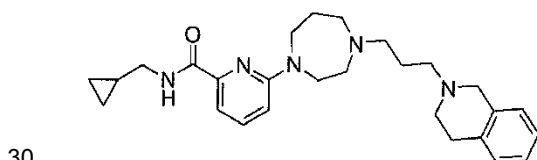
20 6-{4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]-1,4-diazepan-1-il}-N-(piridin-4-il)piridina-2-carboxamida



25 El compuesto intermedio 83 (256 mg, 0,86 mmol) se disolvió en DCM (15 ml), se añadieron 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (149 mg, 0,94 mmol) y NaBH(OAc)₃ (907 mg, 4,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (35 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (116 mg, 31%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₂₃ClF₂N₅O: 439,157516, encontrado 439,157156. HPLC: Rf 4,40 min, 100% de pureza.

Ejemplo 252

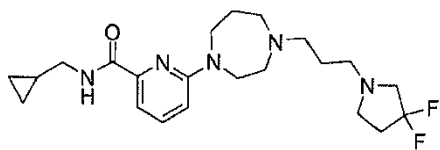
N-(Ciclopropilmetil)-6-{4-[3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)propil]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida



30 Se disolvieron el compuesto intermedio 81 (100 mg, 0,36 mmol), K₂CO₃ (75,6 mg, 0,55 mmol) y el compuesto intermedio 244 (98,2 mg, 0,36 mmol) en MeCN (2 ml) y se calentaron a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM (20 ml) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (28,4 mg, 17%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₃₇N₅O: 447,299811, encontrado 447,298621. HPLC: Rf 4,18 min, 97,5% de pureza.

Ejemplo 253

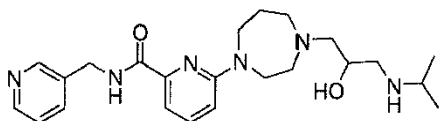
N-(Ciclopropilmetil)-6-{4-[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propil]-1,4-diazepan-1-il}piridina-2-carboxamida



El ejemplo 253 se preparó de forma similar al ejemplo 252, usando el compuesto intermedio 245 en lugar del compuesto intermedio 244, para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (15,3 mg, 10%). HRMS (ESI+) calculado para C₂₂H₃₃F₂N₅O: 421,265317, encontrado 421,265627. HPLC: R_f 3,85 min, 98,8% de pureza.

5 Ejemplo 254

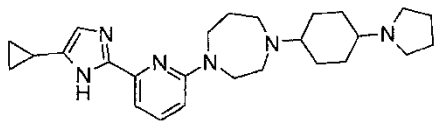
6-[4-[2-Hidroxi-3-(propan-2-ilamino)propil]-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 246 (206 mg, 0,51 mmol) se disolvió en IPA (10 ml), se añadió isopropilamina (151 mg, 2,55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (192 mg, 88%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₄N₆O₂: 426,274324, encontrado 426,276264. HPLC: R_f 2,98 min, 98,3% de pureza.

Ejemplo 255

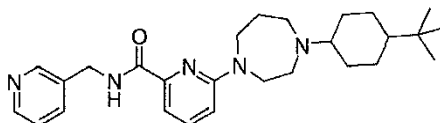
1-[6-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il]-4-[4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil]-1,4-diazepano



Se disolvieron el compuesto intermedio 106 (520 mg, 1,37 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)ciclohexan-1-ona (687 mg, 4,11 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió NaBH(OAc)₃ (1,02 g, 4,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se vertió en Na₂CO₃ ac. 1 M (25 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (31,0 mg, 5%) en forma de un sólido blanco. HRMS (ESI+) calculado para C₂₆H₃₈N₆: 435,32307, encontrado 435,32434. HPLC: R_f 3,68 min, 99,7% de pureza.

Ejemplo 256

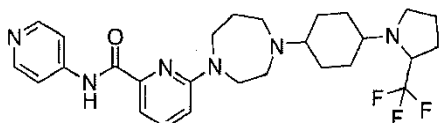
6-[4-(4-terc-Butilciclohexil)-1,4-diazepan-1-il]-N-(piridin-3-ilmetil)piridina-2-carboxamida



Se disolvieron el compuesto intermedio 134 (100 mg, 0,28 mmol), 3-(aminometil)piridina (45,1 mg, 0,42 mmol), HBTU (106 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (108 mg, 0,83 mmol) en DMF (2 ml) y se agitaron durante 4 h. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (2,87 mg, 2%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₃₉N₅O: 449,315461, encontrado 449,316351. HPLC: R_f 4,77 min, 99,2% de pureza.

30 Ejemplo 257

N-(Piridin-4-il)-6-(4-[4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]ciclohexil]-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carboxamida

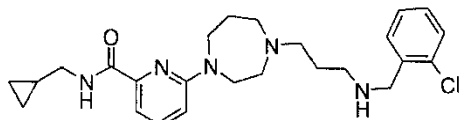


Se agitaron el compuesto intermedio 83 (100 mg, 0,34 mmol), 4-(2-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-ciclohexanona (98,9 mg, 0,42 mmol) y NaBH(OAc)₃ (356 mg, 1,68 mmol) durante 7 d. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml),

se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (25 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (5,67 mg, 3%) en forma de una goma amarillo claro. HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O: 516,282444, encontrado 516,281974. HPLC: Rf 4,11 min, 99,2% de pureza.

5 Ejemplo 258

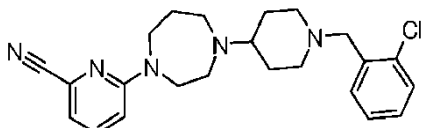
6-[4-(3-[[[(2-Clorofenil)metil]amino]propil]-1,4-diazepan-1-il]-N-(ciclopropilmetil)piridina-2-carboxamida



El compuesto intermedio 253 (200 mg, 0,43 mmol) e hidrazina monohidrato (27,8 mg, 0,87 mmol) se disolvieron en EtOH (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Los disolventes se separaron a vacío y se añadieron 2-clorobenzaldehído (122 mg, 0,87 mmol), DCM (10 ml) y NaBH(OAc)₃ (459 mg, 2,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (40 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (13,2 mg, 7%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₄CIN₅O: 455,245188, encontrado 455,245878. HPLC: Rf 4,36 min, 99,1% de pureza.

15 Ejemplo 259

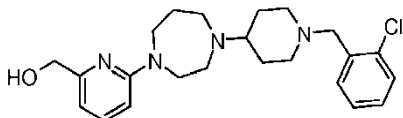
6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridina-2-carbonitrilo



El ejemplo 136 (50,0 mg, 0,12 mmol) se disolvió en THF (1 ml), la mezcla de reacción se enfrió a -5°C y se añadieron anhídrido trifluoroacético (19,8 µl, 0,14 mmol) y Et₃N (39,0 µl, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, se concentró a vacío, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con solución ac. sat. de Na₂CO₃ (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (12,4 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₂₈CIN₅: 409,203324, encontrado 409,203394. HPLC: Rf 4,32 min, 98,1% de pureza.

Ejemplo 260

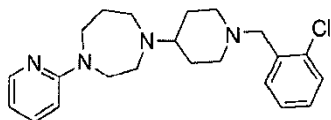
25 [6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il]metanol



El compuesto intermedio 133 (190 mg, 0,43 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH₄ (64,9 mg, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 d. Se añadió NaBH₄ (64,9 mg, 1,72 mmol) adicional y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 d. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se repartió entre DCM (25 ml) y solución ac. sat. de Na₂CO₃ (20 ml). La fracción orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (31,4 mg, 18%) en forma de un sólido blanquecino. HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₃₁CIN₄O: 414,218639, encontrado 414,218919. HPLC: Rf 3,37 min, 100% de pureza.

Ejemplo 261

35 1-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-4-(piridin-2-il)-1,4-diazepano



El compuesto intermedio 258 (361 mg, 1,39 mmol) se disolvió en DCM (15 ml), se añadieron 2-clorobenzaldehído (343 µl, 3,05 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,18 g, 5,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se inactivó con agua (15 ml). La fracción orgánica se lavó con solución ac. sat.

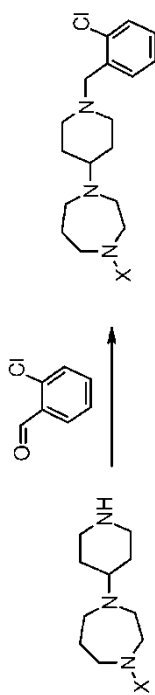
ES 2 699 470 T3

de Na_2CO_3 (15 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (49,4 mg, 9%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_4$: 384,208075, encontrado 384,208755. HPLC: Rf 3,34 min, 99,2% de pureza.

Ejemplos 262 -264;

- 5 Los ejemplos 262 y 264, se prepararon de forma similar al ejemplo 261, usando los compuestos intermedios 259-261 en lugar del compuesto intermedio 258; véase la tabla 25 a continuación.

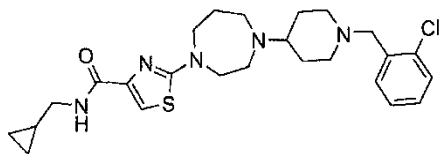
Tabla 25: Reacciones de alquilación reductora de los compuestos intermedios 259-261



Ej.	Estructura	Nombre	Int	Rendimiento	HRMS (ESI ⁺), HPLC
262		1-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-4-(6-metilpiperidin-2-il)-1,4-diazepano	259	24%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₁ CIN ₄ : 398,223725, encontrado 398,223905. HPLC: Rf 3,47 min, 100% de pureza.
263		1-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-4-(5-metilpiperidin-2-il)-1,4-diazepano	260	35%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₁ CIN ₄ : 398,223725, encontrado 398,224045. HPLC: Rf 3,50 min, 100% de pureza.
264		1-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-4-(4-metilpiperidin-2-il)-1,4-diazepano	261	21%	HRMS (ESI ⁺) calculado para C ₂₃ H ₃₁ CIN ₄ : 398,223725, encontrado 398,224295. HPLC: Rf 3,44 min, 99,1% de pureza.

Ejemplo 265

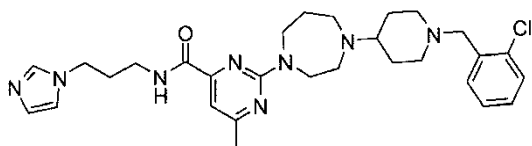
2-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



5 El compuesto intermedio 264 (100 mg, 0,38 mmol) y el compuesto intermedio 263 (589 mg, 1,91 mmol) se disolvieron en DMA (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó usando un aparato de microondas (180°C, absorción alta) durante 20 min. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (40 ml) y solución ac. sat. de Na₂CO₃ (20 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM, se agitó con resina de isocianato, durante 3 h y se filtró. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (20,4 mg, 11%) en forma de un sólido blanquecino. HRMS (ESI+) calculado para C₂₅H₃₄ClN₅O₂S: 487,217259, encontrado 487,217919. HPLC: Rf 4,14 min, 99,5% de pureza.

Ejemplo 266

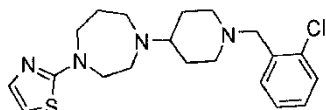
2-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-metilpirimidina-4-carboxamida



15 El ejemplo 266 se preparó de forma similar al ejemplo 265, usando el compuesto intermedio 265 en lugar del compuesto intermedio 264, para dar el compuesto del título (2%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₉H₃₉ClN₈O: 550,293536, encontrado 550,293396. HPLC: Rf 3,70 min, 100% de pureza.

Ejemplo 267

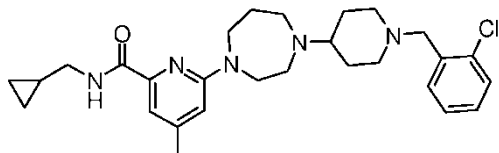
20 1-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-4-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-diazepano



25 Se disolvió 2-bromotiazol (234 mg, 1,43 mmol) en dioxano (2 ml) y se añadieron *tert*-butóxido sódico (175 mg, 1,82 mmol), Pd₂(dba)₃ (47,6 mg, 0,05 mmol), Xantphos (84,9 mg, 0,10 mmol) y el compuesto intermedio 263 (400 mg, 1,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 106°C durante 3 d y los disolventes se separaron a vacío. El residuo se disolvió en DCM, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (39,7 mg, 8%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₀H₂₇ClN₄S: 390,164495, encontrado 390,164375. HPLC: Rf 3,38 min, 99,3% de pureza.

Ejemplo 268

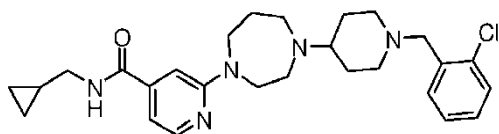
6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiridina-2-carboxamida



30 El ejemplo 268 se preparó de forma similar al ejemplo 267, usando el compuesto intermedio 266 en lugar de 2-bromotiazol, para dar el compuesto del título (4%) en forma de una goma amarilla. HRMS (ESI+) calculado para C₂₈H₃₈ClN₅O: 495,276489, encontrado 495,277109. HPLC: Rf 4,51 min, 100% de pureza.

Ejemplo 269

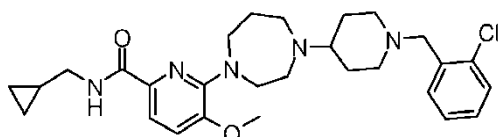
35 2-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(ciclopropilmetil)piridina-4-carboxamida



El ejemplo 269 se preparó de forma similar al ejemplo 132, usando el compuesto intermedio 269 en lugar del compuesto intermedio 119, para dar el compuesto del título (12%) en forma de un sólido blanquecino. HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₃₆CIN₅O: 481,260839, encontrado 481,262979. HPLC: R_f 3,84 min, 98,8% de pureza.

5 Ejemplo 270

6-(4-{1-[(2-Clorofenil)metil]piperidin-4-il}-1,4-diazepan-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-5-metoxipiridina-2-carboxamida



10 El ejemplo 270 se preparó de forma similar al ejemplo 132, usando el compuesto intermedio 272 en lugar del compuesto intermedio 119, para dar el compuesto del título (6%) en forma de una goma incolora. HRMS (ESI+) calculado para C₂₈H₃₈CIN₅O₂: 511,271403, encontrado 511,273083. HPLC: R_f 4,37 min, 100% de pureza.

Ensayos biológicos

Ensayo de calcio funcional de CXCR4

15 La actividad funcional de los compuestos de ensayo se ensayó de forma rutinaria midiendo la capacidad de los compuestos para antagonizar la actividad de CXCR4 de una forma dependiente de la dosis, usando un ensayo de FLIPR, lector de placa de imágenes fluorescentes, del flujo de calcio.

Células HEK293 humanas transfectadas con CXCR4 se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía glucosa 4,5 g/l, L-glutamina, piruvato, geneticina 50 µg/ml e higromicina B 250 µg/ml, y se mantuvieron a 37°C en una atmósfera controlada humidificada, con 5% de CO₂. Se llevaron a cabo subcultivos cada 2-3 d.

20 En la confluencia las células se levantaron usando PBS exento de Ca²⁺ y Mg²⁺/EDTA al 0,02% (p/v), se centrifugaron a 1000 rpm durante 3 min y se volvieron a suspender con 2,5 x 10⁵ células/ml. Las células se cultivaron en una placa negra con fondo transparente, revestida con poli-d-lisina de 384 pocillos (Becton Dickinson) con 7500 células/pocillo. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C con 5% de CO₂. El día del experimento las células se lavaron con tampón de incubación (HBSS que contenía probenecida 2,5 mM, BSA al 0,1% en p/v y HEPES 10 mM, pH 7,4, a 37°C). Después de lavado, las células se cargaron con colorante Fluo-4 AM (Molecular probes) en concentración 2 µM que contenía ácido plurónico 0,48 µg/ml, durante 60 min a 37°C con 5% de CO₂. Después de lavado por completo con tampón de incubación, las células se preincubaron durante 10 min a 37°C antes de usar.

30 Se usó un protocolo de agonista/antagonista combinado para medir cambios en la concentración de calcio intracelular. Se añadió el compuesto (antagonista) a la placa de células usando un lector de placa de imágenes fluorométrico (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE.UU.). Se registró la fluorescencia base cada segundo durante 10 segundos antes de la adición del compuesto (10 µl) y se registró la fluorescencia cada segundo durante 1 min y después cada 6 segundos durante 1 min más. Después se añadió SDF1α (concentración de CE₅₀) y usando FLIPR se registró la fluorescencia como se ha descrito antes. Se llevó a cabo el cálculo del ajuste de curva y parámetros usando GraphPad Prism 4,0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

35 Se encontró que todos los compuestos ilustrados de la invención eran inhibidores muy potentes de CXCR4 (véase la tabla 26).

Tabla 26: actividad funcional de CXCR4

(A: <20 nM, B: 20-100 nM, C: 100-500 nM, D: 500-1000 nM)

Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi
1	C	69	C	137	B	205	A
2	C	70	B	138	D	206	A
3	C	71	D	139	C	207	A

ES 2 699 470 T3

Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi
4	C	72	B	140	D	208	C
5	B	73	B	141	A	209	C
6	C	74	C	142	B	210	A
7	B	75	C	143	C	211	B
8	C	76	B	144	C	212	C
9	C	77	B	145	A	213	B
10	C	78	A	146	C	214	C
11	C	79	A	147	B	215	B
12	C	80	A	148	B	216	C
13	C	81	A	149	A	217	C
14	B	82	A	150	B	218	C
15	C	83	A	151	C	219	C
16	C	84	A	152	C	220	B
17	D	85	B	153	D	221	C
18	C	86	A	154	C	222	D
19	C	87	A	155	C	223	D
20	C	88	A	156	B	224	A
21	C	89	B	157	C	225	A
22	C	90	B	158	D	226	A
23	A	91	C	159	D	227	A
24	B	92	B	160	C	228	A
25	C	93	B	161	C	229	C
26	B	94	C	162	C	230	C
27	B	95	C	163	C	231	C
28	A	96	B	164	B	232	C
29	B	97	C	165	C	233	D
30	A	98	B	166	C	234	C
31	A	99	B	167	B	235	C
32	A	100	B	168	C	236	C
33	B	101	C	169	D	237	C
34	A	102	D	170	C	238	C
35	C	103	C	171	D	239	C
36	A	104	D	172	C	240	B
37	C	105	D	173	D	241	B

ES 2 699 470 T3

Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi	Ejemplo	CXCR4 fKi
38	B	106	A	174	C	242	C
39	B	107	B	175	A	243	C
40	A	108	A	176	A	244	B
41	B	109	B	177	A	245	B
42	B	110	B	178	B	246	B
43	B	111	A	179	A	247	B
44	B	112	D	180	A	248	D
45	B	113	C	181	B	249	C
46	B	114	C	182	B	250	B
47	A	115	C	183	C	251	C
48	C	116	A	184	B	252	D
49	C	117	C	185	C	253	D
50	C	118	B	186	A	254	C
51	B	119	A	187	B	255	C
52	B	120	B	188	A	256	B
53	B	121	A	189	A	257	D
54	A	122	A	190	A	258	C
55	B	123	A	191	A	259	D
56	A	124	B	192	B	260	D
57	B	125	C	193	A	261	C
58	C	126	D	194	B	262	D
59	C	127	B	195	A	263	C
60	D	128	C	196	B	264	C
61	C	129	D	197	B	265	D
62	D	130	C	198	C	266	C
63	A	131	C	199	D	267	C
64	B	132	B	200	D	268	C
65	A	133	B	201	C	269	C
66	B	134	C	202	D	270	C
67	D	135	A	203	A		
68	C	136	C	204	A		

Eficacia en ensayos de VIH in vitro

El ejemplo 30 ha demostrado una potente actividad en dos ensayos in vitro indicando la potencial utilidad de los compuestos de ensayo para el tratamiento del VIH.

El ejemplo 30 se ensayó en un ensayo de unión del VIH, que detecta compuestos que bloquean la unión del virus VIH-1_{IIIB} (CXCR4-trópico) a células.

5 El ensayo de unión del VIH-1 CXCR4-trópico usa células MAGI-CCR5 que expresan de forma natural el CXCR4, que se diseñaron para expresar niveles altos de CD4 y CCR5 y para contener una copia del promotor LTR de VIH-1 que dirige la expresión del gen de la β -galactosidasa tras la transactivación de Tat del VIH-1. Las células se incuban con el ejemplo 30 y el virus VIH-1_{IIIB} CXCR4-trópico durante 3 horas antes de lavado para separar el fármaco y virus no unidos. Se añade medio de nueva aportación y las placas se incuban durante 48 horas después de lo cual se mide la eficacia antivírica como la inhibición de la expresión del indicador β -galactosidasa y la citotoxicidad se sigue por tinción con MTS.

10 La figura 1 muestra el efecto del ejemplo 30 en el ensayo de unión del VIH-1 CXCR4-trópico. Más específicamente, la figura 1 muestra que el ejemplo 30 inhibe la unión del VIH-1 CXCR4-trópico con una CI50 de 40 nM.

15 El ejemplo 30 también se ensayó en un ensayo antivírico de VIH que detecta compuestos que bloquean la multiplicación del VIH-1_{IIIB} (CXCR4-trópico) a través de dianas en el ciclo de vida vírico. El ensayo antivírico usa células MAGI-CCR5 que expresan el CXCR4 de forma natural que se modificaron genéticamente para expresar niveles altos de CD4 y CCR5 y contener una copia del promotor LTR de VIH-1 que dirige la expresión del gen de la β -galactosidasa tras la transactivación de Tat del VIH-1. Las células se incuban con el ejemplo 30 y el virus VIH-1_{IIIB} CXCR4-trópico durante 48 horas, después de lo cual se mide la eficacia antivírica como la inhibición de la expresión del indicador β -galactosidasa y la citotoxicidad se sigue por tinción con MTS.

20 La figura 2 muestra el efecto del ejemplo 30 en el ensayo antivírico del VIH. Más específicamente, la figura 2 muestra que el ejemplo 30 inhibe la actividad antivírica del VIH-1, con una CI50 30 nM.

Eficacia in vivo

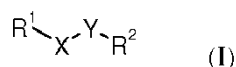
25 El estudio investigó la capacidad del ejemplo 30, solo y en combinación con G-CSF, para inducir la movilización in vivo de leucocitos en ratones C57BL/6, así como progenitores hematopoyéticos desde la médula ósea a la sangre periférica, valorado por la evaluación de la frecuencia de colonias de células formadoras de colonia (CFC). Las muestras de sangre periférica de cada grupo de ensayo se recogieron 1 h después de inyección. El recuento de leucocitos (WBC) se determinó a partir de la sangre periférica recogida para cada ratón individual. Se evaluaron los progenitores clonogénicos de los linajes multipotenciales (UFC-GEMM). Se añadieron células de sangre periférica a MethoCult[®] 3434 en cultivos por triplicado, para el cultivo en placa ($0,5-3 \times 10^5$ células/placa). Los cultivos se incubaron durante 8 días a 37°C, 5% de CO₂ en incubadores humidificados. Se contó el número de colonias de UFC-GEMM mediante microscopio, usando un microscopio invertido, de placas de cultivo de forma adecuada.

30 La figura 3 muestra un aumento significativo de leucocitos en la circulación (WBC) 1 hora después de tratamiento con el ejemplo 30, cuando se compara con ratones en el grupo de control con vehículo. El tratamiento con G-CSF también dio como resultado un aumento en los WBC en la circulación comparado con el grupo con vehículo. Había un aumento significativo de WBC con el ejemplo 30 en combinación con G-CSF después de 1 hora cuando se comparó con ratones tratados solo con G-CSF.

35 La figura 4 muestra la evaluación de progenitores hematopoyéticos después de tratamiento con el ejemplo 30 y/o G-CSF. En particular, la figura 4 muestra un aumento significativo en progenitores hematopoyéticos mixtos multipotenciales (UFC-GEMM/ml) 1 hora después de tratamiento con el ejemplo 30 en combinación con G-CSF cuando se comparaba con el tratamiento solo con G-CSF. Los resultados mostrados en las figuras 3 y 4 apoyan la utilidad del ejemplo 30 y los compuestos de la invención en general, en la aféresis de citoblastos, en particular usos terapéuticos de la aféresis de citoblastos.

REIVINDICACIONES

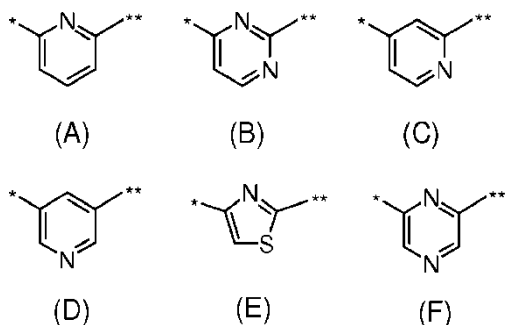
1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



en donde:

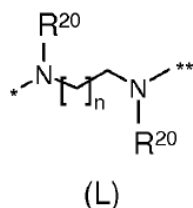
5 R^1 es $-\text{CONR}^3\text{R}^4$

X se selecciona entre radicales de fórmulas (A)-(F) inclusive, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , y fluoroalcoxi C_{1-4} , en donde el enlace marcado * está unido a R^1 y el enlace marcado ** está unido a Y:



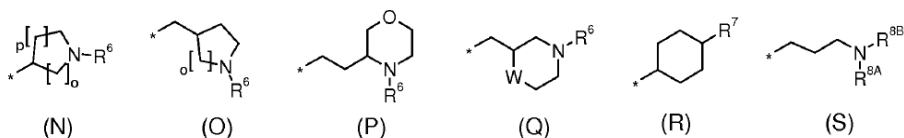
10

Y es un radical de fórmula (L) la cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y fluoroalcoxi C_{1-4} , en donde el enlace marcado * está unido a X y el enlace marcado ** está unido a R^2 :



15 n es 1 o 2 y R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}

R^2 se selecciona entre radicales de fórmulas (N)-(S) inclusive, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} y fluoroalcoxi C_{1-4} , en donde el enlace marcado * está unido a Y:



20 y o y p son cada uno independientemente 1 o 2, y W es O o NR^9 ;

R^3 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} ;

R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y fluoroalquilo C_{1-4} ,

25 R^6 se selecciona entre hidrógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , cicloalquil C_{3-5} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} y arilo C_{6-10} , en donde

(iii) dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , heterociclilo, o la parte alquilo C_{1-6} de dicho heterociclilalquilo C_{1-4} o aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , o la parte heterocíclica de dicho heterociclilalquilo C_{1-4} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} , y

(iv) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

5 R⁷ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, cicloalquil C₃₋₅-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclilalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀ y -NR^{10A}R^{10B}, en donde

(v) dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, heterociclilo, o la parte alquilo C₁₋₆ de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, o la parte heterocíclica de dicho heterociclilalquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄, y

10 (vi) dicho arilo C₆₋₁₀ o la parte arilo C₆₋₁₀ de dicho aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ se sustituye opcionalmente con un sustituyente más independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, fluoroalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y fluoroalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

15 R^{8A}, R^{8B} y R⁹ se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₅, alquilo C₁₋₆, y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ en donde cualquier residuo alquílico o cicloalquílico o sistema de anillo arilo C₆₋₁₀ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄

o

20 R^{8A} y R^{8B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros el cual se fusiona opcionalmente al arilo C₆₋₁₀ o a un sistema de anillo heteroarílico, el anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros o el arilo-C₆₋₁₀ o los sistemas de anillos heteroarílicos se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y

25 R^{10A} y R^{10B} se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄,

o

R^{10A} y R^{10B}, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o un anillo de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R⁴ es hidrógeno o metilo.

30 3. Un compuesto según la reivindicación 1 donde R³ es 4-piridilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos metilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X es un radical 2,6-piridilo de fórmula (A).

35 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₅, fluorocicloalquilo C₃₋₅, bencilo y alfa-metil-bencilo, cualquiera de los que bencilo o alfa-metil-bencilo se sustituyen opcionalmente en el anillo con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

6-[(2-[[1-(Propan-2-il) azepan-4-il] amino} etil] amino]-N-(piridin-4-il) piridin-2-carboxamida,

40 6-[Metil (2-{metil [1-(propan-2-il) azepan-4-il] amino} etil] amino]-N-(piridin-4-il) piridin-2-carboxamida,

6-[(3-[[1-(Propan-2-il) piperidin-4-il] amino} propil] amino]-N-(piridin-4-il) piridin-2-carboxamida,

y sus sales farmacéuticamente aceptables

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en el tratamiento de una afección que responde a la reducción de la actividad mediada por CXCR4, en donde la afección se selecciona entre: cáncer, incluyendo cánceres del sistema hematopoyético, como el mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de mama y neuroblastoma, metástasis de cáncer, VIH/SIDA, neuropatía, neuropatía relacionada con el VIH, dolor, inflamación, inflamación del cerebro, neurodegeneración, degeneración cognitiva,
50 retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización retiniana, e infecciones

víricas.

9. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en un procedimiento de aféresis para promover la liberación y movilización de citoblastos, incluyendo hemocitoblastos y citoblastos no hematopoyéticos, y citoblastos progenitores antes de recolección.
- 5 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso en la inhibición de neovascularización, angiogénesis, o vasculogénesis.

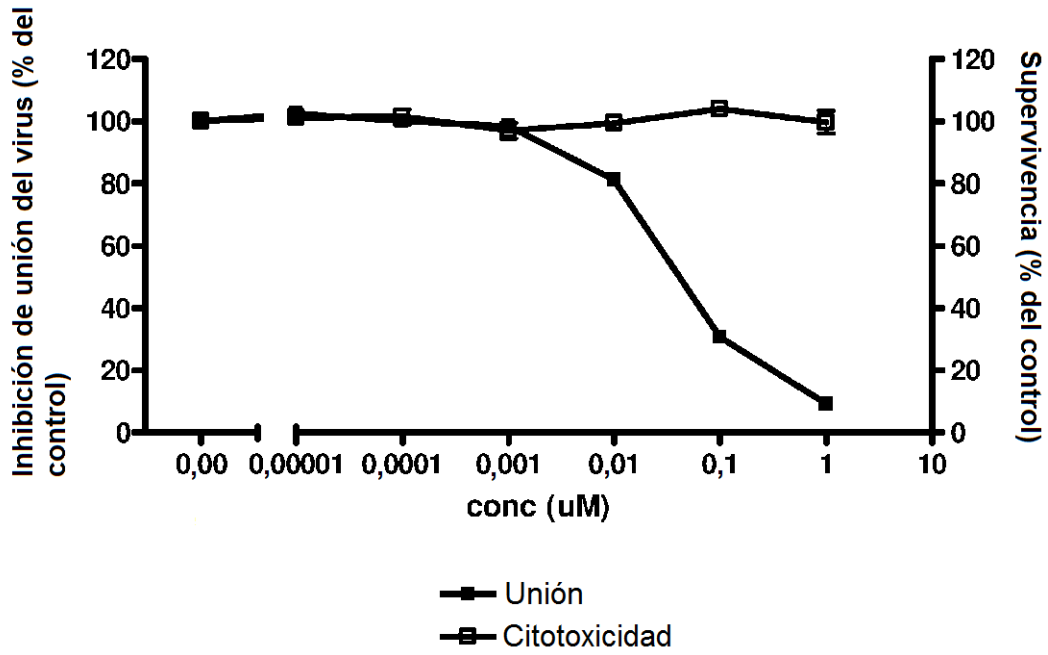


Figura 1: Efecto del ejemplo 30 en el ensayo de unión de VIH-1 CXCR4-trópico

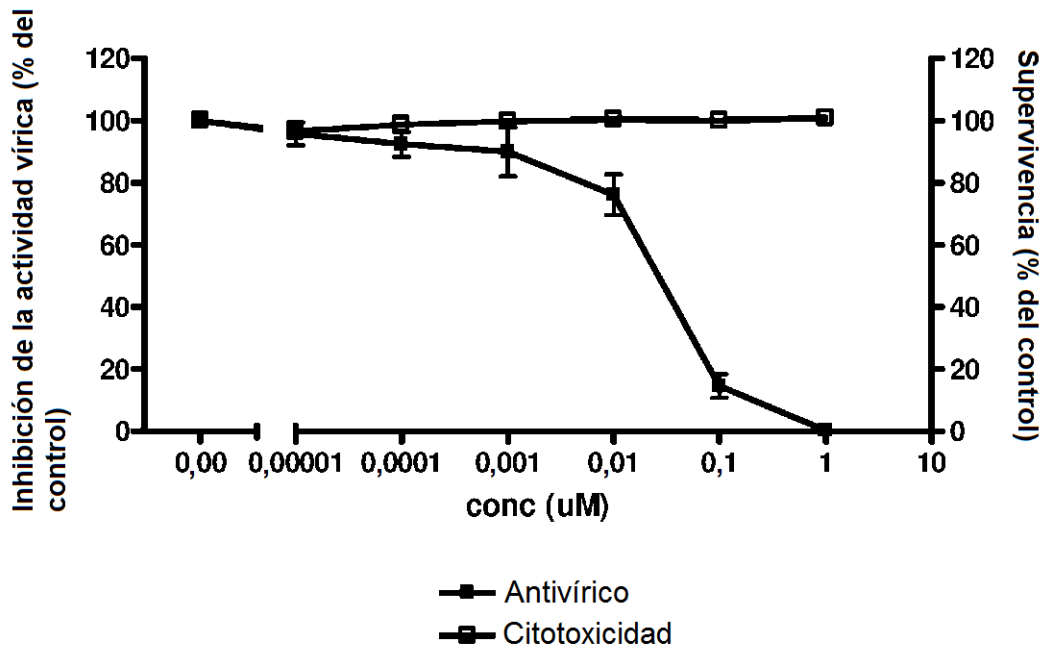
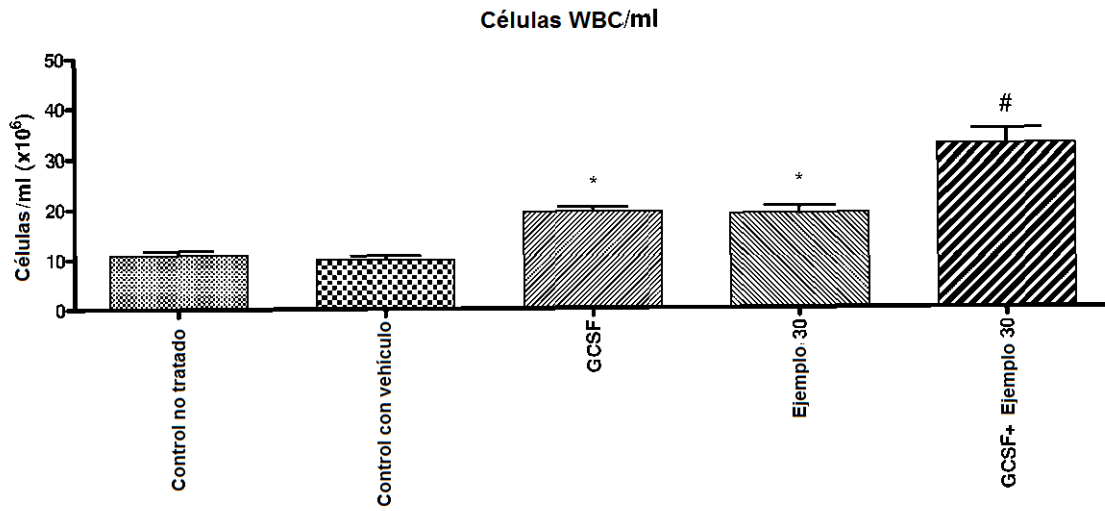


Figura 2: Efecto del ejemplo 30 en el ensayo antivírico de VIH-1

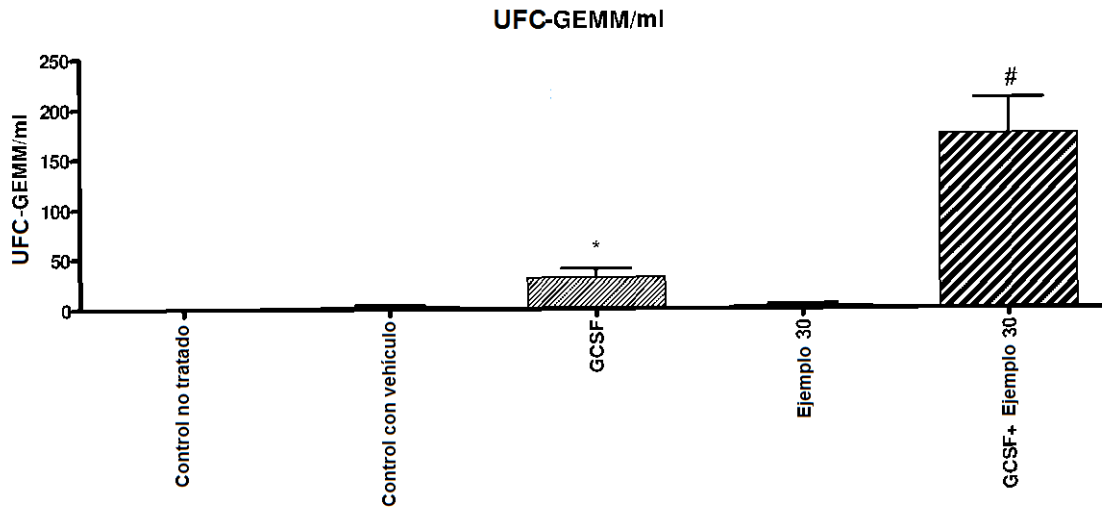
Figura 3:



* $p < 0,05$ frente a control con vehículo (Anova de una vía con contraste de Dunnett a posteriori)

$p < 0,05$ frente a GCSF (Anova de una vía con contraste de Dunnett a posteriori). Los datos son media \pm e.t.m, n=5

Figura 4:



* $p < 0,05$ frente a control con vehículo (Anova de una vía con contraste de Dunnett a posteriori)

$p < 0,05$ frente a GCSF (Anova de una vía con contraste de Dunnett a posteriori). Los datos son media \pm e.t.m, n=5