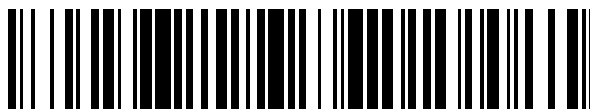


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 419**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2014** **PCT/US2014/011486**
87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014** **WO14113388**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2014** **E 14702389 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020** **EP 2945939**

54 Título: **Los compuestos de tiazolcarboxamidas y piridinacarboxamida útiles como inhibidores de quinasa de PIM**

30 Prioridad:

15.01.2013 US 201361752897 P
15.03.2013 US 201361790952 P
26.07.2013 US 201361859118 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2020

73 Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

XUE, CHU-BIAO;
LI, YUN-LONG;
FENG, HAO;
PAN, JUN;
WANG, ANLAI;
ZHANG, KE;
YAO, WENQING;
ZHANG, FENGLEI y
ZHUO, JINCONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 790 419 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

Los compuestos de tiazolcarboxamidas y piridinacarboxamida útiles como inhibidores de quinasa de PIM

5 CAMPO TÉCNICO

La presente solicitud se refiere a compuestos farmacéuticamente útiles. La divulgación proporciona nuevos compuestos, así como sus composiciones y métodos de uso. Los compuestos inhiben la actividad de las quinasas Pim y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las quinasas Pim, incluidos, por ejemplo, cánceres y otras enfermedades.

ANTECEDENTES

Las proteínas quinasas regulan diversos procesos biológicos que incluyen el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación, la formación de órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación de tejidos y la regeneración, entre otros. Las proteínas quinasas también desempeñan funciones especializadas en una serie de enfermedades humanas, incluido el cáncer. Los tres miembros de la familia de la quinasa Pim, un ejemplo de una familia de la proteína quinasa, se identificaron inicialmente como sitios de integración preferencial del virus de la leucemia de Moloney en modelos de cáncer en ratones. Aunque poseen solo una actividad oncogénica modesta pero medible, potencian los oncogenes pro-proliferativos y pro-supervivencia, por ejemplo, causando una aceleración dramática de la linfomagenesis en ratones transgénicos Myc o transgénicos BCL₂. Mikkers et al., Nature Genet., 2002, 32, 153-159; Shinto y col., Oncogene, 1995, 11, 1729-35.

Las tres quinasas no receptoras de serina/treonina Pim1, Pim2 y Pim3 regulan la proliferación celular y la supervivencia al afectar la transcripción génica y la traducción de proteínas. Zippo y col., Nature Cell Biol., 2007, 9, 932-44; Schatz, y col., J. Exp. Med., 2011, 208, 1799-1807. A diferencia de muchas otras proteínas quinasas que requieren activación por fosforilación, las quinasas Pim se activan constitutivamente y los miembros de la familia tienen objetivos de sustrato y funciones biológicas superpuestas, con diferencias entre los miembros de la familia dictadas, en parte, por su distribución tisular variada. La expresión de las quinasas Pim es inducida por citocinas y factores de crecimiento. Entre las citocinas que activan la expresión de la quinasa Pim se encuentran las citocinas que señalizan a través de la vía JAK/STAT. Las quinasas Pim actúan en paralelo a la vía PI3K/AKT, y comparten varios objetivos de fosforilación (p. ej., PBAD, p4EBP1). Por lo tanto, los inhibidores de las quinasas Pim pueden potenciar regímenes que incluyen inhibidores de la vía JAK o la vía PI3K/AKT.

La sobreexpresión de quinasas Pim se detecta en una amplia variedad de cánceres hematológicos y sólidos. La sobreexpresión de varios miembros de la familia se ha observado en mieloma múltiple, AML, cánceres pancreáticos y hepatocelulares. Claudio y col., Blood 2002, 100, 2175-86; Amson y col., Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU., 1989, 86, 8857-61; Mizuki et al., Blood, 2003, 101, 3164-73; Li y col., Canc. Res., 2006, 66, 6741-7; Fujii y col., Int. J. Canc., 2005, 114, 209-18. La sobreexpresión de Pim1 se asocia con un mal pronóstico en el linfoma de células del manto, los cánceres de esófago y de cabeza y cuello. Hsi y col., Leuk. Lymph., 2008, 49, 2081-90; Liu y col., J. Surg. Oncol., 2010, 102, 683-88; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36. La sobreexpresión de Pim2 se asocia con un curso clínico agresivo en un subconjunto de pacientes con DLBCL. Gómez-Abad et al., Blood, 2011, 118, 5517-27. La sobreexpresión a menudo se ve donde Myc se sobreexpresa y las quinasas Pim pueden transmitir resistencia a los agentes quimioterapéuticos tradicionales y a la radiación. Chen y col., Blood, 2009, 114, 4150-57; Isaac y col., Drug Resis. Updates, 2011, 14, 203-11; Hsu et al., Cancer Lett., 2012, 319, 214; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36.

Como tal, estos datos indican que la inhibición de las quinasas Pim será útil para proporcionar un beneficio terapéutico en pacientes con cáncer.

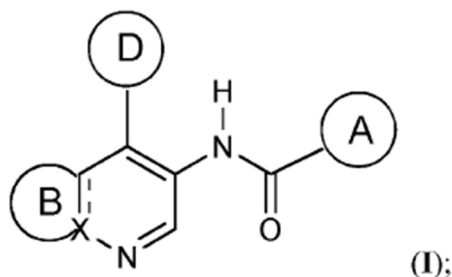
Los datos de ratones deficientes para uno o varios miembros de la familia Pim quinasa sugieren que el inhibidor de pan-Pim tendría un perfil de toxicidad favorable. Los ratones con triple knockout son viables, pero son un poco más pequeños que sus compañeros de camada de tipo salvaje. Mikkers y col., Mol. Cell. Biol., 2004, 24, 6104-15. Dado que las quinasas Pim también están involucradas en una variedad de respuestas inmunológicas e inflamatorias y estas indicaciones requieren agentes farmacológicos con menos efectos secundarios, se espera que los inhibidores de la quinasa Pim sean útiles en el tratamiento de pacientes con colitis (Shen et al., Dig. Dis. Sci., 2012, 57, 1822-31), alergia al maní (Wang et al., J. All. Clin. Immunol., 2012, 130, 932-44), esclerosis múltiple y lupus (Davis et al., "Small Molecule Dual Antagonist of Pim 1 and 3 Kinases Ameliorate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis", el 26º Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en esclerosis múltiple, 13-16 de de octubre de 2010, Gotemburgo, Suecia, póster P436; Robinson et al., J. Immunol., 2012, 188, 119,9) y artritis reumatoide (Yang et al., Immunol. 2010, 131, 174-182), y otros trastornos inmunológicos e inflamatorios.

Por lo tanto, las quinasas Pim se han identificado como objetivos útiles para los esfuerzos de desarrollo de fármacos. Swords y col., Curr. Drug Targets, 2011, 12 (14), 2059-66; Merkel y col., Exp. Opin. Investigador Drugs, 2012, 21, 425-38; Morwick y col., Exp. Opin. Ther. Patents, 2010, 20 (2), 193-212. WO 2008/054749 A1 describe amidas 2-aminotiazol-4-carboxílicas como inhibidores de proteína quinasa.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos que inhiban las quinasas Pim. La presente solicitud describe nuevos inhibidores de quinasas Pim que son útiles para tratar enfermedades asociadas con la expresión o actividad de una o más quinasas Pim, por ejemplo, cáncer y otras enfermedades.

5 SUMARIO

La presente descripción proporciona, entre otros, un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde las variables son como se definen a continuación.

La presente descripción también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente divulgación también proporciona métodos para tratar el cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

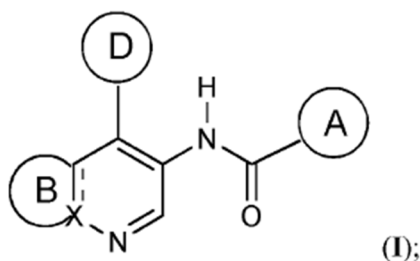
Para los términos "por ejemplo" y "tal como", y equivalentes gramaticales de los mismos, se entiende que la frase "y sin limitación" se sigue a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa "alrededor de" (por ejemplo, más o menos aproximadamente el 10% del valor indicado).

I. COMPUESTOS

La presente descripción proporciona, entre otros, un compuesto de fórmula (I):



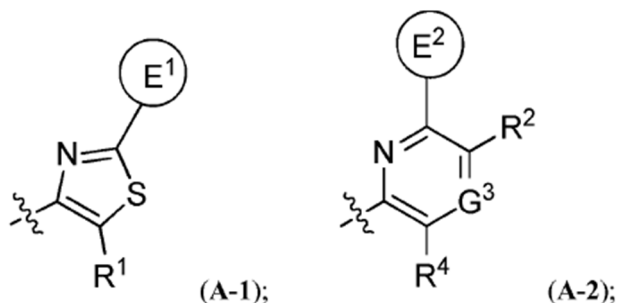
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C;

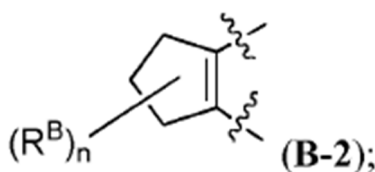
A, B y D son anillos;

el enlace --- representa un enlace C=C;

el anillo A tiene la fórmula (A-1) o (A-2):



en donde E¹ y E² son anillos;
el anillo B es de acuerdo con la fórmula (B-2),



en donde n es 0, 1, 2 o 3;

el anillo D es un anillo de piperidina, el cual está sustituido con k sustituyentes seleccionados independientemente de R^D, en donde k es 0, 1, 2 o 3;

el anillo E¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^E;

el anillo E² es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^E;

G³ es N o CR³;

R¹ se selecciona de H, F y NH₂;

R² se selecciona de H, halo y CN;

R³ se selecciona entre H, halo y CN;

R⁴ se selecciona de H, F y NH₂;

cada R^B se selecciona independientemente de Cy^B, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} y oxo; en donde dichos sustituyentes C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo y C₂₋₆ alquinilo de R^B están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^B, halo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

cada R^D se selecciona independientemente de Cy^D, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, S(O)₂NR^{c2}R^{d2} y oxo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo y sustituyentes C₂₋₆ alquinilo de R^D están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^D, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

cada R^E se selecciona independientemente de Cy^E, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y oxo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo y C₂₋₆ alquinilo de R^E están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^E, halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

Cy^B, Cy^D y Cy^E se seleccionan cada uno independientemente de C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 O₅Sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆

alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y sustituyentes heterocicloalquilo de 4-10 miembros de Cy^B, Cy^D o Cy^E están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 componentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, cada Ra¹, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, Ra², R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, Ra³, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, Ra⁴, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} es independientemente seleccionado de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 O₅ sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^{c1} y R^{d1} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dichos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^{c3} y R^{d3} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o cualquier R^{c4} y R^{d4} unido al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}.

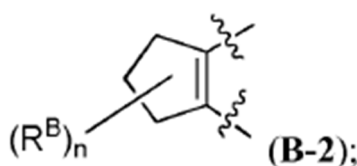
cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} di(alquilo) amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; o cualquier R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} di(alquilo) amino, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} haloalcoxi; y cada R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN.

En algunas realizaciones, X es C.

En algunas de tales realizaciones, n es 0.

En algunas de tales realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, el anillo B está de acuerdo con la fórmula (B-2):

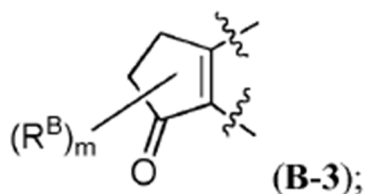


en donde n es 0, 1 o 2.

En algunas de tales realizaciones, n es 0.

En algunas de tales realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, el anillo B está de acuerdo con la fórmula (B-3):

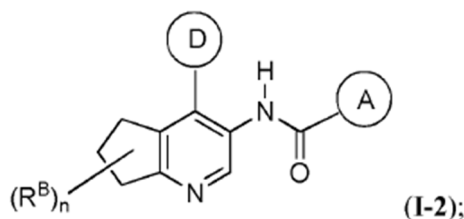


en donde m es 0, 1 o 2.

En algunas de tales realizaciones, m es 0.

En algunas de tales realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la fórmula (I-2):

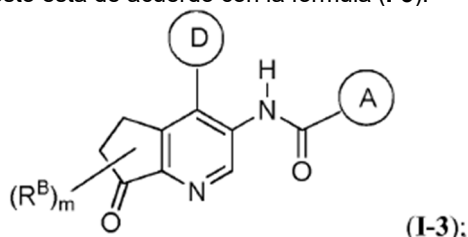


en donde n es 0, 1, 2 o 3.

En algunas de tales realizaciones, n es 0.

En algunas de tales realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la fórmula (I-3):



en donde m es 0, 1 o 2.

En algunas de tales realizaciones, m es 0.

En algunas de tales realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a1} y oxo.

En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a1} y oxo.

En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de CN, OH, metoxi y oxo.

En algunas realizaciones, cada R^B se selecciona independientemente de CN, OH y metoxi.

En algunas formas de realización, el anillo B está sin sustituir o sustituido por 1 sustituyente seleccionado de R^B .

En algunas realizaciones, el anillo B no está sustituido.

En algunas realizaciones, el anillo D es un anillo de piperidina sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^D .

En algunas realizaciones, un átomo de nitrógeno del anillo D forma el enlace con el resto de la molécula.

En algunas realizaciones, cada R^D se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas realizaciones, cada R^D se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, OR^{a2} y $NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas realizaciones, cada R^D se selecciona independientemente de entre metilo, OH, y NH_2 .

En algunas realizaciones, el anillo D es un anillo de piperidina-1-ilo sustituido en la posición 3 por un grupo amino. El anillo D puede ser, por ejemplo, 3-aminopiperidina-1-ilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo o 3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

En algunas realizaciones, la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo D de formación de anillo de piperidina-1-ilo es (S) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo D de formación de anillo de piperidina-1-ilo tiene una mayor prioridad de Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 4 y (R) cuando el átomo de carbono en la posición 4 del anillo D de formación de anillo de piperidina-1-ilo tiene una mayor prioridad de Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 3. El anillo D puede ser, por ejemplo, (3S)-aminopiperidina-1-ilo, (3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3R,4R,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3R,4S,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo o (3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

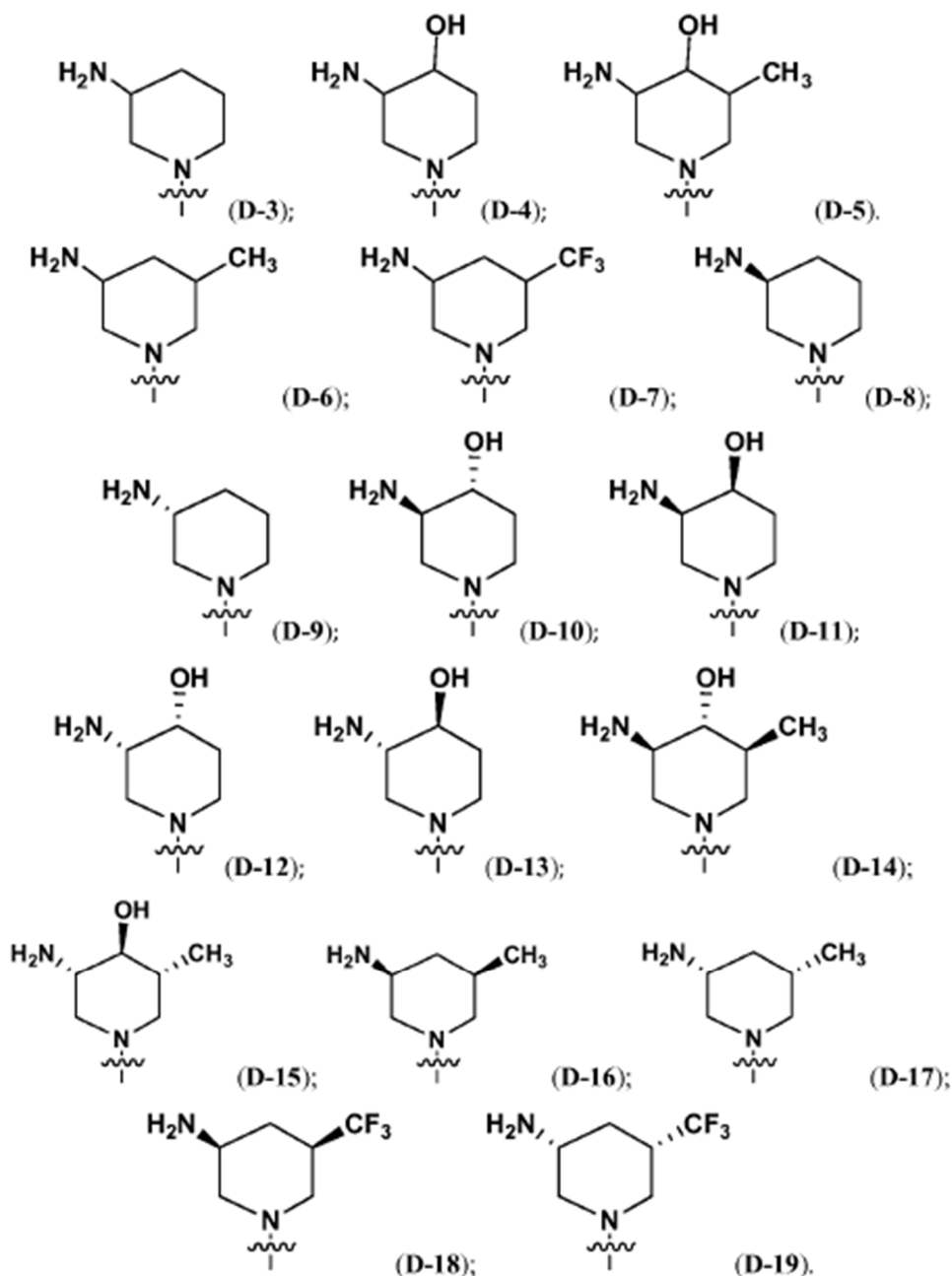
En algunas realizaciones, la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo D de formación de anillo de piperidina-1-ilo es (R) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de formación de anillo D de piperidina-1-ilo tiene una mayor prioridad de Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 4 y (S) cuando el átomo de carbono en la posición 4 del anillo D de formación de anillo de piperidina-1-ilo tiene una mayor prioridad de Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 3. El anillo D puede ser, por ejemplo, (3R)-aminopiperidina-1-

ilo, (3*S*,4*S*)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3*S*,4*R*,5*R*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3*S*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3*S*,4*S*,5*R*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo o (3*S*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

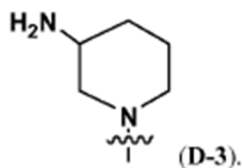
5 En algunas realizaciones, el anillo D es (3*S*)-aminopiperidina-1-ilo, (3*R*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3*R*,4*S*)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3*R*,4*R*,5*R*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3*R*,4*S*,5*R*)-2-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo o (3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

10 En algunas realizaciones, el anillo D es (3*R*)-aminopiperidina-1-ilo, (3*S*,4*S*)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3*S*,4*R*,5*R*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3*S*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3*S*,4*S*,5*R*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo o (3*S*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

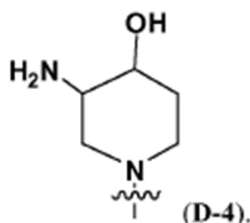
En algunas realizaciones, el anillo D es un grupo seleccionado de la fórmula (D-3)-(D-19):



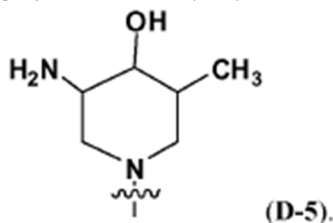
En algunas realizaciones, el anillo D es un grupo de fórmula (D-3):



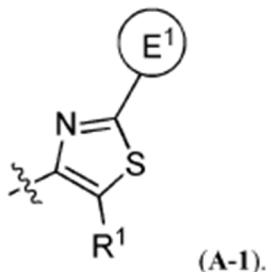
En algunas realizaciones, el anillo D es un grupo de fórmula (D-4):



En algunas realizaciones, el anillo D es un grupo de fórmula (D-5):



En algunas realizaciones, el anillo A tiene la fórmula (A-1):



En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de H y NH_2 .

En algunas realizaciones, el anillo E^1 es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados independientemente entre R^E .

En algunas realizaciones, el anillo E^1 es un fenilo que es 2,6-disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de R^E .

En algunas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)O^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente de halo.

En algunas realizaciones, el anillo E^1 es fenilo que está sustituido-2,6-dihalo.

En algunas realizaciones, el anillo E^1 es 2,6-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, el anillo E^1 es fenilo que está sustituido por 2,6-dihalo y sustituido adicionalmente con un sustituyente adicional, preferiblemente en la posición 4.

En algunas realizaciones, el anillo E^1 es un fenilo que está sustituido por 2,6-dihalo (por ejemplo, 2,4-difluoro-sustituido) y sustituido además con un sustituyente adicional (por ejemplo, en la posición 4), en donde el sustituyente adicional está, por ejemplo, seleccionado de C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} metanosulfanilo, C_{1-6} metanosulfonilo, C_{1-6} metanosulfonilo, C_{1-6}

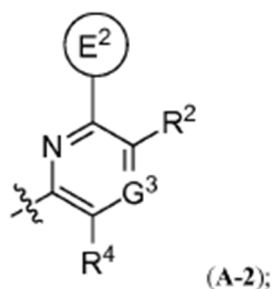
alcoxi-C₁₋₆ alquilenilo, hidrox-C₁₋₆ alquilenilo, o tetrahidro-2H-pirano-3-iloxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, metanosulfonilo, metanosulfonilo, metanosulfonilo o metoximetilo, o 2-hidroxipropano-2-ilo.

En algunas realizaciones, el anillo E¹ es 2,6-difluorofenilo, 2,6-difluoro-4-(2-hidrox-2-propilo)fenilo, 2,6-difluoro-4-metanosulfanilfenilo, 2,6-difluoro-4-metanosulfonilfenilo, 2,6-difluoro-4-metanosulfonilfenilo, 2,6-difluoro-3-metoxifenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo, o 2,6-difluoro-4-(tetrahidro-2H-pirano-3-iloxi)fenilo.

En algunas realizaciones, G³ es CR³.

En algunas realizaciones, G³ es N.

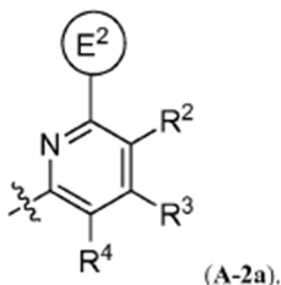
En algunas realizaciones, el anillo A tiene la fórmula (A-2):



En algunas de tales realizaciones, G³ es CR³.

En algunas de tales realizaciones, G³ es N.

En algunas realizaciones, el anillo A tiene la fórmula (A-2):



En algunas realizaciones, R² es H o halógeno.

En algunas realizaciones, R² es F.

En algunas realizaciones, R³ es H.

En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona de H y NH₂.

En algunas realizaciones, el anillo E² es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3, sustituyentes seleccionados independientemente entre R^E.

En algunas realizaciones, el anillo E² es un fenilo que es 2,6-disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de R^E.

En algunas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

En algunas realizaciones, cada R^E se selecciona independientemente de halo.

En algunas realizaciones, el anillo E² es un fenilo que está sustituido por 2,6-dihalo.

En algunas realizaciones, el anillo E² es 2,6-difluorofenilo.

En algunas realizaciones, el anillo E² es un fenilo que está sustituido por 2,6-dihalo y sustituido adicionalmente con un sustituyente adicional, preferiblemente en la posición 4.

En algunas realizaciones, el anillo E² es un fenilo que está sustituido por 2,6-dihalo (por ejemplo, 2,4-difluoro-sustituido) y sustituido además con un sustituyente adicional (por ejemplo, en la posición 4), en donde el sustituyente adicional está, por ejemplo, seleccionado de C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ metanosulfanilo, C₁₋₆ metanosulfonilo, C₁₋₆ metanosulfonilo, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆ alquilenilo, hidrox-C₁₋₆ alquilenilo, o tetrahydro-2H-pirano-3-iloxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, metanosulfonilo, metanosulfonilo, metanosulfonilo o metoximetilo, o 2-hidroxipropano-2-ilo.

En algunas realizaciones, el anillo E² es 2,6-difluorofenilo, 2,6-difluoro-4-(2-hidroxi-2-propilo)fenilo, 2,6-difluoro-4-metanosulfanilfenilo, 2,6-difluoro-4-metanosulfonilfenilo, 2,6-difluoro-4-metanosulfonilfenilo, 2,6-difluoro-3-metoxifenilo, 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo, o 2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2H-pirano-3-iloxi)fenilo.

En algunas realizaciones, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo.

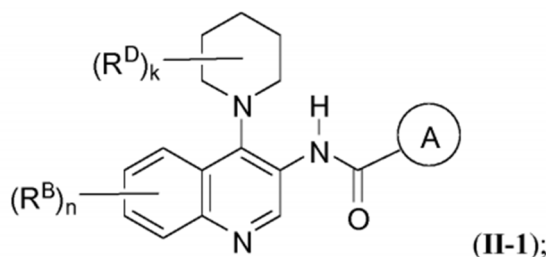
En algunas realizaciones, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo.

En algunas realizaciones, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo.

En algunas realizaciones, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo.

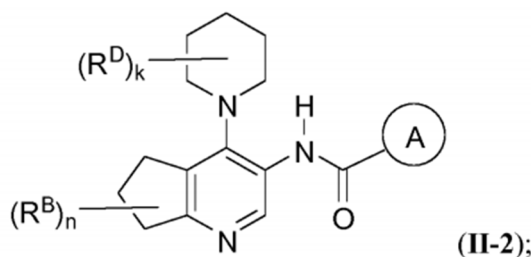
En algunas realizaciones, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} son cada uno H.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-1):



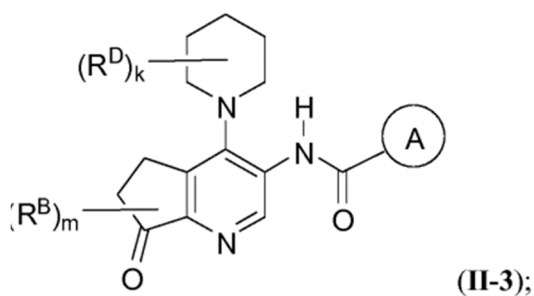
en donde n es 0, 1, 2 o 3; k es 0, 1, 2 o 3, y R^B, R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-2):



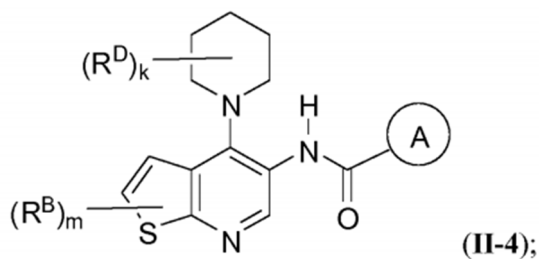
en donde n es 0, 1, 2 o 3; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B, R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-3):



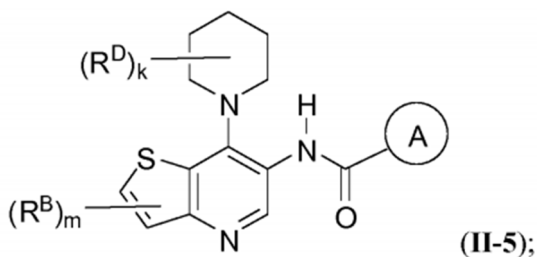
15 en donde m es 0 o 1; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-4):



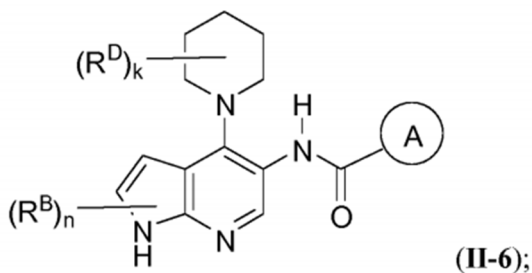
30 en donde m es 0, 1 o 2; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-5):



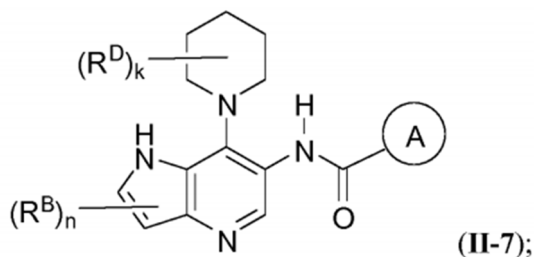
en donde m es 0, 1 o 2; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-6):



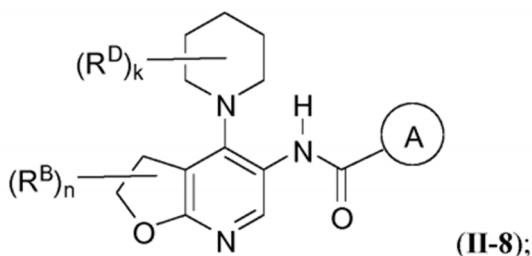
65 en donde n es 0, 1, 2 o 3; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-7):



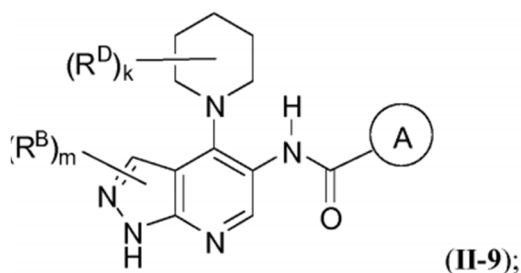
en donde n es 0, 1, 2 o 3; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-8):



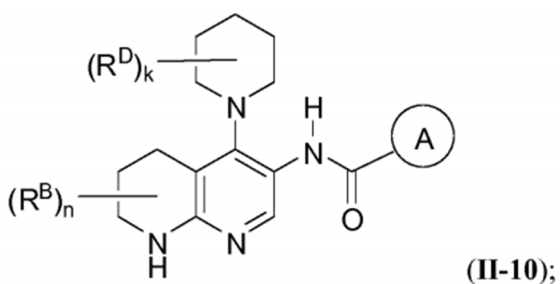
en donde m es 0, 1 o 2; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-9):



en donde m es 0, 1 o 2; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B , R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está de acuerdo con la siguiente fórmula (II-10):



en donde n es 0, 1, 2 o 3; y k es 0, 1, 2 o 3, y R^B, R^D y el anillo A son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto se puede seleccionar de los siguientes compuestos:

- 5 *N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 15 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 20 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 25 *N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- 30 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 35 5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- 40 5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- 45 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 50 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 55 *N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- 60 *N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 65 5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- 5-amino-*N*-{4-(3-amino-3-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfenilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
- N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-

(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida; y
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida
N-{4-[3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahidro-2*H*-pirano-3-ilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida; y
N-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida.

En algunas realizaciones, el compuesto se puede seleccionar de los siguientes compuestos:

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;

[illegible]

[illegible]

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización (mientras que las realizaciones están destinadas a combinarse como si estuvieran escritas en forma múltiple dependiente). Por el contrario, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por lo tanto, se contempla que las características descritas como realizaciones de los compuestos de fórmula (I) se puedan combinar en cualquier combinación adecuada.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, se describen ciertas características de los compuestos en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que dicha divulgación incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "C₁₋₆ alquilo" está destinado específicamente a revelar individualmente (sin limitación) metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y C₆ alquilo.

El término "n-miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos formadores de anillos en un resto donde el número de átomos formadores de anillos es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahydro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

En varios lugares de la presente especificación, se describen variables que definen grupos de enlace divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto las formas hacia adelante como hacia atrás del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R")_n- incluye tanto -NR(CR'R")_n- como -(CR'R")_nNR- y está destinado

a revelar cada una de las formas individualmente. Cuando la estructura requiere un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición del grupo Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquilenos o grupo arileno de enlace, respectivamente.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustitución, donde tal sustitución está permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. La frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

El término " C_{n-m} " indica un rango que incluye los puntos finales, en donde n y m son enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} y similares.

El término "alquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término " C_{n-m} alquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene n a m átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como 2-metilo-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

El término "alquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que corresponde a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término "alquenilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquenilo que tiene n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene 2 a 6, 2 a 4 o 2 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo y similares.

El término "alquinilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que corresponde a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquinilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquinilo que tiene n a m átomos de carbono. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene 2 a 6, 2 a 4 o 2 a 3 átomos de carbono.

El término "alquilenos", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace de alquilo divalente. Un grupo alquilenos corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del grupo alquilenos al resto del compuesto. El término " C_{n-m} alquilenos" se refiere a un grupo alquilenos que tiene n a m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen, pero no se limitan a, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metilo-propano-1,3-diilo y similares.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente. El término " C_{n-m} alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene n a m carbonos. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono.

Los términos "halo" o "halógeno", usados solos o en combinación con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno. El término " C_{n-m} haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene de n a m átomos de carbono, y de al menos uno a $\{2(n + m) + 1\}$ átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

El término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-

haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo es como se definió anteriormente. El término " C_{n-m} haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene n a m carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono.

5 El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$.

El término "carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)NH_2$.

10 El término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(=O)-$, que también puede escribirse como $C(O)$.

El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)OH$.

15 El término "oxo" se refiere al oxígeno como un sustituyente divalente, que forma un grupo carbonilo, o unido a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona, o un grupo N -óxido.

El término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (es decir, que tiene $(4n + 2)$ electrones π (pi) deslocalizados donde n es un número entero).

20 El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos condensados). El término " C_{n-m} arilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono, de 6 a aproximadamente 15 átomos de carbono, o de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

30 El término "heteroarilo" o "heteroaromático", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N formador de anillo en un resto heteroarilo puede ser un N -óxido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos en el anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 o 2 miembros del anillo heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, azolilo, oxazol, tiazol, imidazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzisoxazol, imidazo[1,2-*b*]tiazol, imidazo[1,2-*b*]piridazina, purina, furopiridina (p. ej., furo[3,2-*b*]piridina), tienopiridina (p. ej., tieno[3,2-*b*]piridina) o similares.

40 Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos en el anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

45 Los ejemplos de heteroarilos de anillo de cinco miembros incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

50 Un anillo de heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos de anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

55 El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, que incluye grupos alquilo y alqueno ciclados. El término " C_{n-m} cicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo que tiene átomos de carbono del miembro del anillo n a m . Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos condensados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos formadores de anillo (C_{3-7}). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 miembros del anillo, 3 a 5 miembros del anillo o 3 a 4 miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo C_{3-6} cicloalquilo monocíclico. Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo, norpinilo, biciclo[2,1,1]hexanilo, biciclo[1,1,1]pentanilo y similares. En algunas realizaciones, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo

aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado.

El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquénico como parte de la estructura del anillo, que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros del anillo 4-7 miembros del anillo o 4-6 miembros del anillo. En el heterocicloalquilo se incluyen grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos fusionados o puenteados). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los átomos de carbono formadores de anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido (p. ej., C(=O), S(=O), C(=S) o S(=O)₂, etc.) o un átomo de nitrógeno puede ser cuaternizado. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles enlaces. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de heterocicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azepano, azetidina, diazepano (por ejemplo, 1,4-diazepano), dihidrobenzofurano, dihidropirano, piperazina, piperidina, pirrolidina, pirano, morfina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina, tiomorfina y similares.

El término "carbociclo" se refiere a un grupo arilo o un grupo cicloalquilo.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo.

En ciertos lugares, las definiciones o realizaciones se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidina-3-ilo está unido en la posición 3.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se refiere a todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereoisómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos como ácido β-sulforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la configuración (R). En otras realizaciones, los compuestos tienen la configuración(s). En compuestos con más de un centro quiral, cada uno de los centros quirales en el compuesto puede ser independientemente (R) o(s), a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares de

amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*-isoindol, y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar. Cuando estén en estado sólido, los compuestos descritos en el presente documento y sus sales pueden presentarse en diversas formas y pueden, por ejemplo, tomar la forma de solvatos, incluidos hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma de estado sólido, como un polimorfo o un solvato, por lo que, a menos que se indique claramente lo contrario, la referencia en los compuestos y las sales de los mismos debe entenderse como que abarca cualquier forma de estado sólido del compuesto.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de habitación", como se usan en este documento, se entienden en la técnica, y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en donde se lleva a cabo la reacción fuera, por ejemplo, de una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento incluyen las formas de *N*-óxido.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas en este documento: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP ((benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); *calc.* (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DIAD (*N,N'*-diisopropilo azodicarboxilato); DIC (*N,N'*-diisopropilcarbodiimida); DIPEA (*N,N'*-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); Fmoc (9-fluorenilmetilmetoxycarbonilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo) hexafluorofosfato de uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (hercios); *i*-Pr (isopropilo); *J* (constante de acoplamiento); K₃PO₄ (fosfato de potasio); LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); MgSO₄ (sulfato de magnesio); min. (minutos(s));

mL (mililitro(s)); mmol (milimoles(s)); MS (espectrometría de masas); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); Na₂S₂O₃ (tiosulfato de sodio); *n*-Bu (*n*-butilo); *n*-BuLi (*n*-butilo litio); NH₄Cl (cloruro de amonio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); RMN (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); Pd (paladio); pM (picomolar); POCl₃ (cloruro de fosforilo); PTFE (politetrafluoroetileno); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); terc (terciario); tt (triplete de tripletes); *t*-Bu (*terc-butilo*); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); Tris (tris(hidroximetilo)aminometano); µg (microgramo(s)); µL (microlitro(s)); µm (micrómetro); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

II. SÍNTESIS

Los compuestos de la invención, incluidas las sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánicas conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles, tales como las de los Esquemas a continuación.

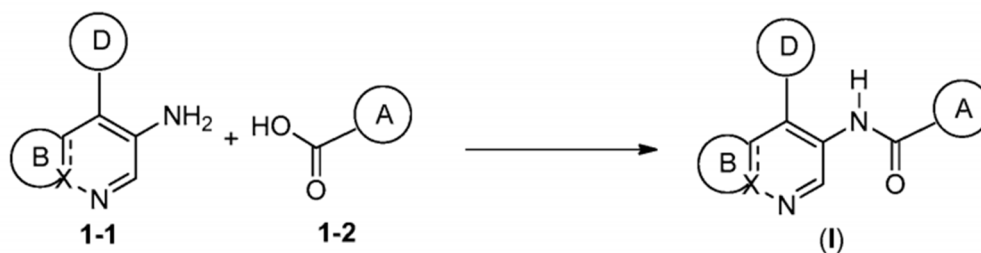
Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se describe, por ejemplo, en Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith y otros, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", *J. Chem. Educ.*, 1997, 74 (11), 1297; y Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., (Wiley, 2006).

Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ¹H o ¹³C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), espectrometría de masas o métodos cromatográficos como cromatografía líquida de rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

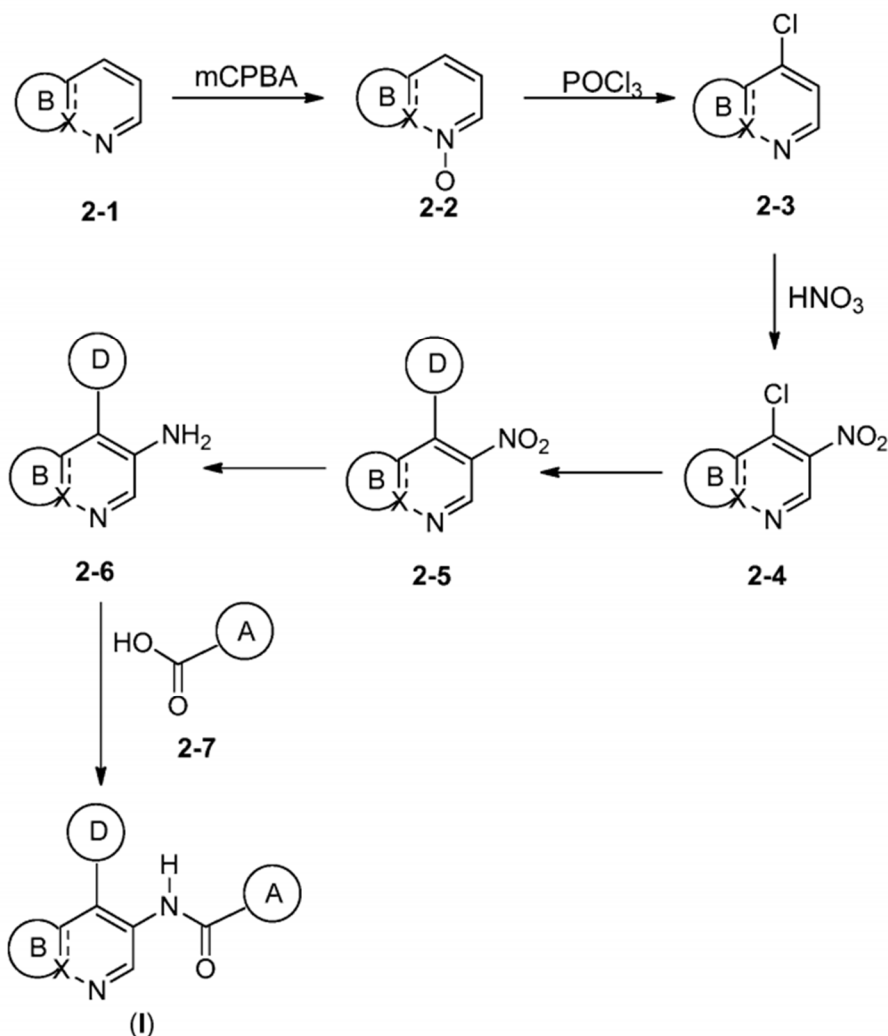
Los siguientes esquemas proporcionan una guía general en relación con la preparación de los compuestos de la invención. Un experto en la materia comprenderá que las preparaciones mostradas en los Esquemas pueden modificarse u optimizarse usando conocimientos generales de química orgánica para preparar diversos compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, usando un proceso como se ilustra en el Esquema 1. En el proceso representado en el Esquema 1, una amina aromática adecuada de fórmula 1-1 se hace reaccionar con un ácido de fórmula 1-2 en condiciones adecuadas para formar un enlace amida para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Las combinaciones adecuadas para formar el enlace amida incluyen, por ejemplo, los métodos utilizados para formar enlaces amida en péptidos como se describe, por ejemplo, en Jones, de *Amino Acid Peptide Synthesis*, 2ª Ed, Oxford University Press., 2002; y Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides (International Series of Monographs on Chemistry)* (Oxford University Press, 1994). Un ejemplo de un agente de acoplamiento adecuado es HATU/DIPEA.



Esquema 1

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, usando un proceso como se ilustra en el Esquema 2.

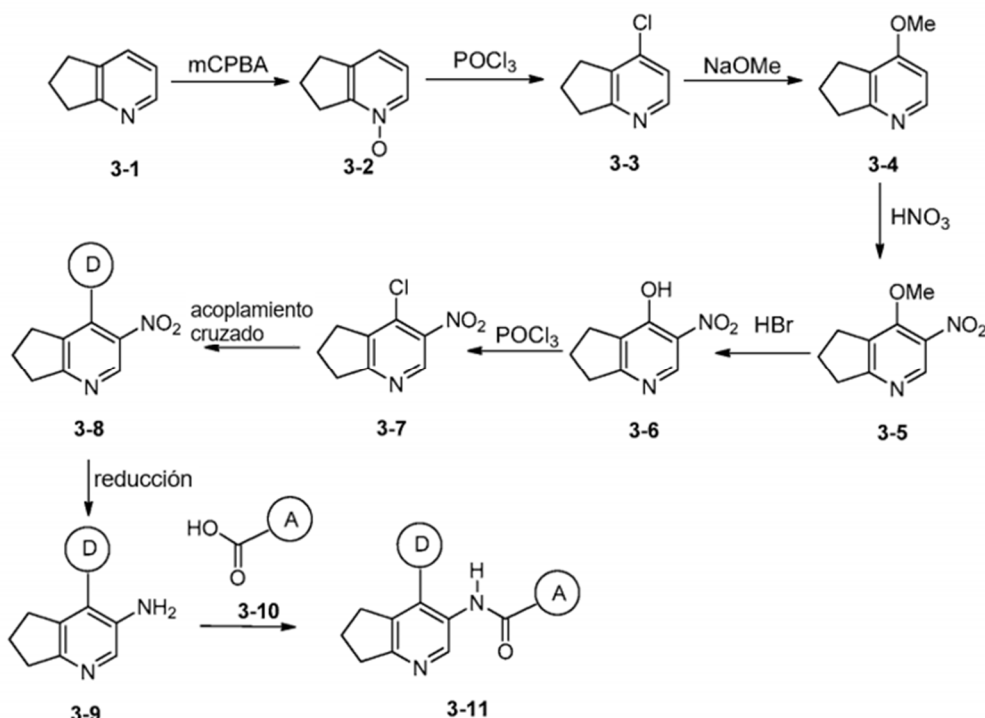


Esquema 2

En el proceso representado en el Esquema 2, un compuesto aromático fusionado aromático adecuado de fórmula **2-1** puede oxidarse para dar un N -óxido **2-2**. Los ejemplos de agentes oxidantes adecuados incluyen perácidos tales como $m\text{CPBA}$. El grupo N -óxido puede usarse luego para dirigir la funcionalización de la posición 4 del anillo que contiene N -óxido, por ejemplo, mediante reacción con un electrófilo adecuado o reacción con un compuesto de cloruro o anhídrido de ácido adecuado, procediendo a través de la reacción nucleofílica inicial del N -óxido con el cloruro o anhídrido de ácido seguido de la adición nucleofílica al anillo aromático. Un ejemplo de un cloruro o anhídrido de ácido adecuado es POCl_3 que puede reaccionar con el N -óxido para introducir cloro en la posición 4. Por lo tanto, el N -óxido **2-2** se puede hacer reaccionar con POCl_3 para producir el compuesto **2-3** sustituido con 4-cloro. Un sustituyente 4-cloro proporciona funcionalización para permitir la introducción del anillo D en el compuesto de fórmula (I) mediante una química de acoplamiento cruzado adecuada, por ejemplo, sustitución nucleofílica del cloro o reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales adecuados. Para introducir el grupo amino que forma el enlace amida de fórmula (I), se puede introducir un grupo nitro por nitración electrofílica en la posición 3 y luego reducirlo al grupo amina requerido. Por lo tanto, el compuesto de cloro **2-4** puede hacerse reaccionar con un agente nitrante adecuado para proporcionar el compuesto nitro aromático de fórmula **2-5**. Los ejemplos de agentes nitrantes adecuados incluyen ácido nítrico. Dado que el grupo nitro activa el cloro en la posición 4 a las reacciones de acoplamiento nucleófilo, puede ser conveniente introducir el anillo D por reacción del compuesto 3-nitro-4-cloro, particularmente cuando el anillo D es un heterociclo conectado a través de un átomo de nitrógeno. Por lo tanto, la reacción del compuesto **2-4** con un precursor adecuado del anillo D puede proporcionar un compuesto nitro de fórmula **2-5**. Cuando el anillo D es un heterociclo conectado a través de un átomo de nitrógeno, la reacción puede llevarse a cabo mediante sustitución nucleofílica en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio o t -butoxido de sodio. La reacción también se puede llevar a cabo mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales adecuados tales como la química de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. Cuando el anillo D no está conectado a través de nitrógeno, otras reacciones de acoplamiento cruzado adecuadas, por ejemplo, reacciones de acoplamiento cruzado de Stille o Suzuki. En otros casos, se puede introducir un grupo funcional adecuado como el nitrilo y utilizarlo como precursor para la síntesis del anillo D.

El grupo nitro del compuesto **2-5** puede reducirse a un grupo amino usando un agente reductor adecuado. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen hidrógeno gaseoso, que puede hacerse reaccionar con el compuesto nitro en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio, tal como paladio en forma de paladio sobre carbono. Los agentes reductores adecuados también incluyen metales tales como hierro y zinc. Por lo tanto, la reducción del compuesto nitro **2-5** proporciona un compuesto amino **2-6**, que luego puede someterse a un acoplamiento de enlace amida con un ácido adecuado de fórmula **2-7** para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

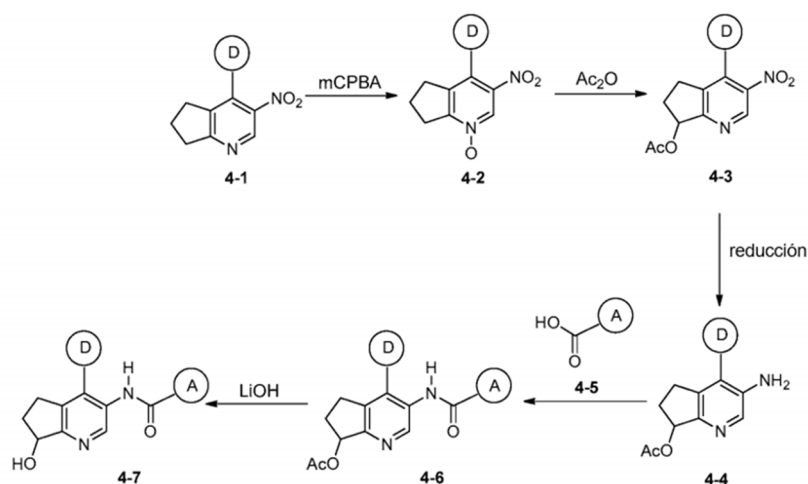
La aplicación del esquema general descrito anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde el compuesto de fórmula (I) contiene un anillo de dihidrociclopentapiridina se ilustra en el Esquema 3. Como una variación del esquema descrito anteriormente, en lugar de nitrarse directamente, el compuesto de cloropiridina **3-3** se transforma en una metoxipiridina **3-4** para aprovechar la eficacia superior del grupo metoxi en la activación del anillo de piridina para la sustitución electrófila y dirigir la sustitución a la posición 3.



Esquema 3

Por lo tanto, en el proceso ilustrado por el Esquema 3, la ciclopentapiridina **3-1** disponible comercialmente puede oxidarse con *m*CPBA para proporcionar el *N*-óxido **3-2** correspondiente, que posteriormente puede tratarse con POCl_3 para generar cloropiridina **3-3**. El compuesto **3-3** puede transformarse en el compuesto metoxi **3-4** calentándolo con metóxido de sodio. La metoxipiridina **3-4** se puede nitrar con un agente nitrante adecuado. Las condiciones adecuadas para la nitración incluyen calentamiento con nitrato de potasio y ácido sulfúrico. El compuesto nitro resultante **3-5** puede someterse a una reacción de desmetilación para proporcionar la hidroxipiridina **3-6**. Las condiciones adecuadas para la desmetilación incluyen, por ejemplo, calentamiento con HBr. La hidroxipiridina **3-6** se puede volver a convertir en una cloropiridina **3-7** por reacción con un compuesto de cloruro de ácido adecuado, como POCl_3 . Luego, como se discutió anteriormente, el compuesto de cloro **3-7** se puede hacer reaccionar para introducir el anillo D mediante un procedimiento adecuado que dependerá de la naturaleza del anillo D, como por sustitución nucleofílica, o una reacción de acoplamiento cruzado como Buchwald-Hartwig, Reacciones de acoplamiento cruzado de Stille o Suzuki. El compuesto nitro **3-8** se puede reducir a aminopiridina **3-9** mediante el tratamiento con un agente reductor adecuado, como hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, Pd sobre carbono, o mediante reacción con hierro en presencia de cloruro de amonio. La amino-piridina resultante se puede someter luego a un acoplamiento de amida con un ácido carboxílico de fórmula **3-10** para proporcionar una amida de fórmula **3-11**, que corresponde a un compuesto de fórmula (I), en donde el anillo B es un anillo de ciclopentano fusionado.

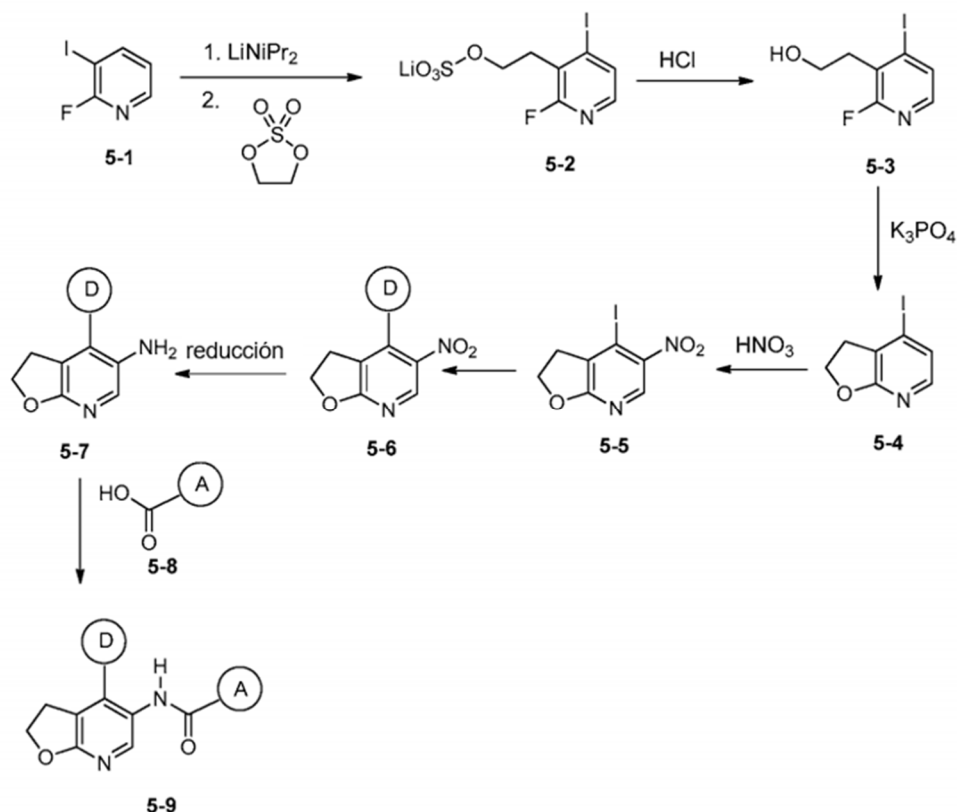
Una variación del proceso que se muestra en el Esquema 3 para producir compuestos en donde el anillo B es un anillo de ciclopentano funcionalizado se puede llevar a cabo como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4

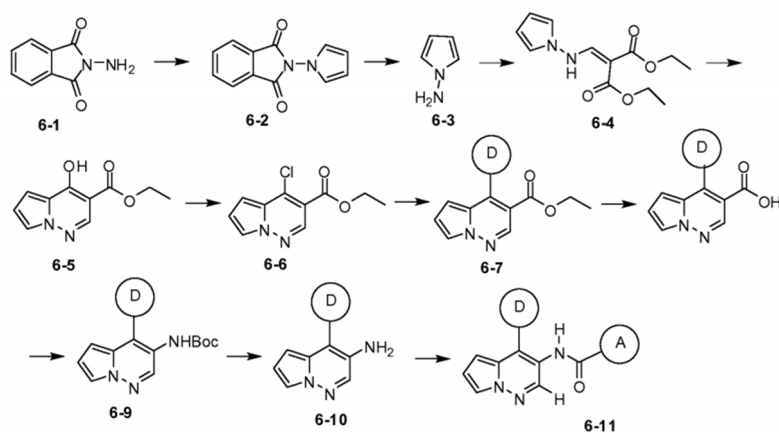
Así, después del acoplamiento para introducir el anillo D, el compuesto **4-1** (correspondiente al compuesto **3-8** del Esquema 3) puede oxidarse a un *N*-óxido **4-2** con un agente oxidante adecuado tal como *m*CPBA. La funcionalización del anillo de ciclopentano se logra por reacción del *N*-óxido **4-2** con un agente electrofílico adecuado como el anhídrido acético, que inicialmente acetila el *N*-óxido que luego se reordena para proporcionar el compuesto de acetato **4-3**. Luego, de la misma manera que se describió anteriormente, el compuesto nitro se reduce a un compuesto amino **4-4** usando un agente reductor adecuado tal como hidrógeno/Pd sobre carbono o hierro seguido de un acoplamiento de amida con un ácido adecuado de fórmula **4-5** para proporcionar la amida de fórmula **4-6**. El grupo acetilo del compuesto **4-6** se puede eliminar luego, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio o hidróxido de litio. El grupo hidroxilo del compuesto **4-7** se puede transformar luego a otros grupos funcionales por métodos conocidos por un experto en la técnica, y como se ilustra en los Ejemplos.

Una modificación del esquema general descrito anteriormente para la síntesis de compuestos en donde el anillo B es un anillo de dihidrofurano fusionado se muestra en el Esquema 5. En el proceso del Esquema 5, la fluoriodopiridina **5-1** disponible comercialmente puede tratarse con LDA seguido de sulfato de etileno para proporcionar compuesto **5-2** a través de una reacción de reordenamiento ("danza halógena"). El compuesto **5-2** puede hidrolizarse a alcohol **5-3** mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, HCl. La ciclación del alcohol **5-3** a una dihidrofuropiridina **5-4** se puede lograr por reacción en condiciones básicas adecuadas, por ejemplo, calentamiento con fosfato de potasio en dioxano. El compuesto de dihidrofuropiridina **5-4** puede luego nitrarse con un agente nitrante adecuado, tal como ácido nítrico en ácido sulfúrico para dar el compuesto de nitropiridina **5-5**. El acoplamiento del compuesto **5-5** para introducir el anillo D se puede lograr utilizando los métodos discutidos anteriormente, como por sustitución nucleofílica, o una reacción de acoplamiento cruzado como las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig, Stille o Suzuki. Luego, de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente, el compuesto nitro resultante **5-6** puede reducirse a una aminopiridina **5-7** usando un agente reductor adecuado tal como hidrógeno/Pd sobre carbono o hierro seguido de acoplamiento de amida con un ácido adecuado de fórmula **5-8** para proporcionar la amida de fórmula **5-9**, que corresponde a un compuesto de fórmula (I), en donde el anillo B es un anillo de dihidrofurano condensado.



Esquema 5

Se pueden sintetizar compuestos adicionales de fórmula (I) como se ilustra en el Esquema 6. La *N*-aminoftalimida **6-1** disponible comercialmente se puede tratar con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano a temperatura elevada para proporcionar el compuesto de isoindolinediona **6-2**. Cuando se trata con monohidrato de hidrazina, **6-2** puede hidrolizarse para dar 1-amino-pirrol **6-3**. El aminopirrol **6-3** puede transformarse en **6-4** mediante condensación con malonato de dietilo-2-(etoximetileno) y eliminación del etanol generado. El compuesto **6-4** puede ciclarse en un disolvente de alto punto de ebullición tal como Dowtherm A a temperatura elevada para generar el compuesto de pirrolopiridazina **6-5**. El compuesto **6-5** se puede hacer reaccionar con POCl₃ para proporcionar la cloropirrolopiridazina correspondiente **6-6**. El acoplamiento de **6-6** con un anillo D de compuestos apropiado se puede lograr con métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como el acoplamiento directo o el acoplamiento de Buchwald-Hartwig cuando el anillo D se une a pirrolopiridazina a través de nitrógeno; o acoplamiento Suzuki cuando el anillo D está unido a pirrolopiridazina a través de carbono. La saponificación del grupo éster del compuesto **6-7** para proporcionar un ácido carboxílico **6-8**, seguido por la reordenación de Curtius para dar un compuesto amino protegido con Boc **6-9** y, la desprotección del grupo Boc puede dar entonces amino pirrolopiridazinas **6-10**. Finalmente, el acoplamiento de amida de **6-10** con un ácido del anillo A adecuado puede producir los compuestos deseados de fórmula **6-11**. Las sustituciones en **6-11** pueden transformarse adicionalmente en grupos funcionales deseados en el producto final, o en cualquiera de los pasos de la síntesis, usando métodos conocidos por un experto en la técnica.



Esquema 6

Para la síntesis de compuestos particulares, se pueden modificar los esquemas generales descritos anteriormente. Por ejemplo, los productos o productos intermedios pueden modificarse para introducir grupos funcionales particulares. Alternativamente, los sustituyentes pueden modificarse en cualquier etapa de la síntesis global por métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe por Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); y Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Los materiales de partida, reactivos e intermedios cuya síntesis no se describe en el presente documento están disponibles comercialmente, se conocen en la literatura o se pueden preparar por métodos conocidos por un experto en la materia.

Un experto en la materia apreciará que los procesos descritos no son el medio exclusivo por el cual los compuestos de la invención pueden sintetizarse y que un amplio repertorio de reacciones orgánicas sintéticas está disponible para ser potencialmente empleado en la síntesis de compuestos de la invención. El experto en la materia sabe cómo seleccionar e implementar rutas sintéticas apropiadas. Los métodos sintéticos adecuados de materiales de partida, productos intermedios y productos pueden identificarse por referencia a la literatura, incluyendo fuentes de referencia tales como: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira y col. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) y Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky y col. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky y col. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2ª edición, 2004); Katritzky y col. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith y otros, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª ed. (Wiley, 2007); Trost y col. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

III. USOS DE LOS COMPUESTOS

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de uno o más miembros de la familia Pim quinasa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de las quinasas Pim. para los usos descritos en este documento, se puede usar cualquiera de los compuestos de la invención, incluida cualquiera de las realizaciones de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden inhibir uno o más de Pim1, Pim2 y Pim3. En algunas realizaciones, los compuestos son selectivos para una Pim quinasa sobre otra. "Selectivo" en este contexto significa que el compuesto se une o inhibe a una Pim quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una enzima de referencia, como otra Pim quinasa. Por ejemplo, los compuestos pueden ser selectivos para Pim1 sobre Pim2 y Pim3, selectivos para Pim2 sobre Pim1 y Pim3, o selectivos para Pim3 sobre Pim1 y Pim2. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben a todos los miembros de la familia Pim (por ejemplo, Pim1, Pim2 y Pim3). En algunas realizaciones, los compuestos pueden ser selectivos para Pim sobre otras quinasas tales como Ser/Thr quinasas receptoras y no receptoras tales como Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK y mTOR; receptor Tyr quinasas como EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR¹, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; y Tyr quinasas no receptoras tales como Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK o ABL. En general, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. El método de inhibición de una quinasa Pim1, Pim2 o Pim3 incluye poner en contacto la enzima apropiada con el compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por lo tanto, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado a Pim quinasa en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones, o una composición farmacéutica de las mismas. La presente descripción también proporciona un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la quinasa Pim. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las realizaciones del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado a la quinasa Pim.

Una enfermedad asociada a la Pim quinasa puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente vinculada a la expresión o actividad de la Pim quinasa, incluidos los niveles de sobreexpresión y/o actividad anormal. Los niveles de actividad anormales se pueden determinar comparando el nivel de actividad en células o tejidos sanos y normales con el nivel de actividad en células enfermas. Una enfermedad asociada a la Pim quinasa también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se pueda prevenir, mejorar, inhibir o

curar mediante la modulación de la actividad de la Pim quinasa. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por la actividad o expresión anormal (por ejemplo, sobreexpresión) de uno o más Pim1, Pim2 y Pim3. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por Pim1, Pim2 o Pim3 mutante. Una enfermedad asociada a la Pim quinasa también puede referirse a cualquier enfermedad, trastorno o afección en donde es beneficioso modular la expresión o actividad de una o más quinasas Pim.

Las enfermedades asociadas a la Pim quinasa que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen cáncer, que incluye, en particular, cánceres en los que las quinasas Pim están reguladas positivamente o se activa un oncogén, por ejemplo, Myc o BCL2. Las enfermedades asociadas a la Pim quinasa incluyen tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc. Las enfermedades asociadas a la Pim quinasa también incluyen cánceres hematológicos, por ejemplo, linfoma, leucemia como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido el linfoma no Hodgkin recidivante, linfoma no Hodgkin refractario y linfoma no Hodgkin folicular recurrente), linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple.

Las enfermedades asociadas a la Pim quinasa que pueden tratarse usando los compuestos de la invención también incluyen trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), leucemia mielógena crónica (LMC) y similares. El trastorno mieloproliferativo puede ser mielofibrosis, como mielofibrosis primaria (MFP), mielofibrosis con metaplasia mielóide (MMM), post-policitemia vera/trombocitemia esencial, mielofibrosis (Post-PV/ET MF), trombocitemia post-esencial, mielofibrosis (Post-ET MF) o post-policitemia vera mielofibrosis (Post-PV MF).

Las enfermedades asociadas a la Pim quinasa que pueden tratarse con compuestos de acuerdo con la invención también incluyen trastornos inmunes tales como enfermedades autoinmunes. Los trastornos inmunes incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, alergia alimentaria, asma, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa.

Las enfermedades asociadas a la Pim quinasa que pueden tratarse con compuestos según la invención también incluyen aterosclerosis.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para inhibir procesos de enfermedad en los que están involucradas las Pim-quinasas, incluyendo angiogénesis y metástasis tumoral.

Debido al hecho de que las quinasas Pim están reguladas por la vía JAK/STAT, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades en las que la señalización de JAK/STAT es beneficiosa. Por lo tanto, otras enfermedades que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, diverticulosis, enfermedad de Grave, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, miastenia grave, vasculitis, tiroiditis autoinmune, dermatitis, psoriasis, esclerodermia, esclerosis sistémica, vitiligo, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Sjogren, glomerulonefritis y diabetes mellitis (tipo I).

Se cree que los compuestos de Fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones, pueden poseer un perfil farmacológico satisfactorio y propiedades biofarmacéuticas prometedoras, tales como el perfil toxicológico, el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas, solubilidad y permeabilidad. Se entenderá que la determinación de propiedades biofarmacéuticas apropiadas está dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica, por ejemplo, la determinación de citotoxicidad en células HEK-293 o la inhibición del canal de iones de potasio hERG para determinar la toxicidad potencial.

Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, deteniendo un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad. En una realización, el tratamiento o tratar incluye prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar

una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias combinadas

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectadas por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de quinasas, exhibiendo diferentes preferencias en las quinasas de las que modulan las actividades, para tratar tales afecciones. Dirigirse a más de una ruta de señalización (o más de una molécula biológica involucrada en una ruta de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los medicamentos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Por consiguiente, los inhibidores de Pim de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasas para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer, que se ven afectadas por múltiples vías de señalización. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, quinasa CaM, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR¹, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. Además, los inhibidores de Pim de la invención pueden combinarse con inhibidores de quinasas asociados con la ruta de señalización PIK3/Akt/mTOR, tales como PI3K, Akt (incluyendo Akt1, Akt2 y Akt3) y mTOR quinasas.

Los inhibidores de Pim de la presente invención pueden usarse además en combinación con otros métodos de tratamiento de cánceres, por ejemplo mediante quimioterapia, irradiación o cirugía. Los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos anticancerígenos, tales como quimioterapéuticos. Los ejemplos de quimioterapia incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, sodio de dalteparina, dasatinib, daunorubicina, decitabina, denileucina, denileucina diftotox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona propionato, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, lapatinib ditosilato, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenopropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, disodio pemetrexado, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicase, rituximab, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Los inhibidores de Pim de la presente invención pueden usarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, para más de dos agentes).

IV. Formulación, formas de dosificación y administración

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquiera de las realizaciones del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si el tratamiento local o sistémico está indicado y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluido el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mallas.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, tales como la molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, microcristalina celulosa, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; y agentes edulcorantes y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende microcristalina celulosa silicificada (SMCC) y al menos un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la microcristalina celulosa silicificada comprende aproximadamente 98% de microcristalina celulosa y aproximadamente 2% de dióxido de silicio p/p.

En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un componente seleccionado entre microcristalina celulosa, monohidrato de lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y microcristalina celulosa, monohidrato de lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y microcristalina celulosa, monohidrato de lactosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la microcristalina celulosa es Avicel PH102™. En algunas realizaciones, el monohidrato de lactosa es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en húmedo para producir la composición. En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en seco para producir la composición.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están

sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (por ejemplo, al menos grado alimenticio nacional, generalmente al menos grado analítico, y más típicamente al menos grado farmacéutico). Particularmente para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferiblemente de acuerdo con los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación, tal como se define en las reglamentaciones aplicables de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o cumplir con todas las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, y tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una máscara facial, carpa o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquilo éter, propilenglicol, Vaseline® blanco (vaselina) y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilsteárico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo,

glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden empaquetar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán del estado de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

V. Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

Los compuestos de la invención pueden ser además útiles en investigaciones de procesos biológicos, incluyendo señalización de quinasas, en tejidos normales y anormales. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos marcados de la invención (radiomarcados, fluorescentes, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar las quinasas Pim en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de quinasas Pim mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de Pim quinasa que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópico" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de forma natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ³H (también escrito como T para tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado *in vitro* con Pim quinasa y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I, ³⁵S o generalmente serán los más útiles. Para aplicaciones de imagen por radio, ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br generalmente serán más útiles.

Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br. En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica.

Específicamente, un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, el compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a una Pim-quinasa al monitorear su variación de

concentración cuando entra en contacto con la Pim-quinasa, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una Pim quinasa (es decir, un compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la quinasa Pim se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar se marca y los compuestos de prueba no se marcan. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

VI. Kits

La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a la quinasa Pim, tales como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones. Dichos kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de Pim-quinasa de acuerdo con al menos un ensayo descrito aquí.

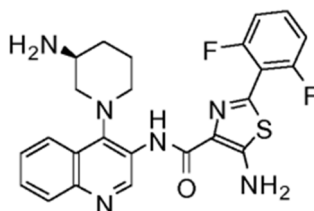
EJEMPLOS

Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. La purificación LC-MS preparativa de acceso abierto de algunos de los compuestos preparados se realizó en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, por ejemplo, Blom, "Two-Pump At Dolumn Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 2002, 4, 295-301; Blom et al., "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, 2003, 5, 670-83; y Blom et al., "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, 2004, 6, 874-883.

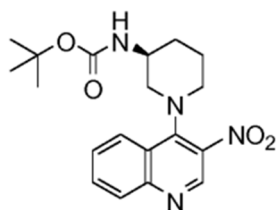
En los casos en que se aislaron diastereoisómeros, los tiempos de retención de HPLC se obtuvieron de LCMS analítico (columna Waters SunFire™, 2,1 mm x 50 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeOH/agua que contenía TFA al 0,025%).

Ejemplo de referencia 1

5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]quinolina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

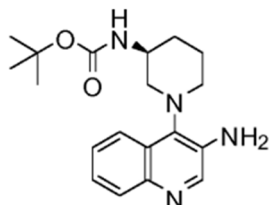


Paso 1. *terc-butilo* [(3S)-1-(3-nitroquinolina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



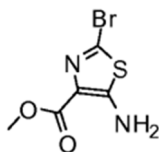
A un vial de microondas de 5 ml que contiene 4-cloro-3-nitroquinolina (Ark Pharm, 312,9 mg, 1,500 mmol) y *terc*-butilo [(3*S*)-piperidina-3-ilcarbamato (Combi-Blocks, 358,9 mg, 1,792 mmol), 1-butanol (3,00 ml) se añadió seguido de DIPEA (405,1 mg, 3,134 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 2 h. La reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (293,5 mg, 53%). LCMS *calc.* para C₁₉H₂₅N₄O₄ (M + H)⁺: *m/z* = 373,2; encontrado 373,2.

Paso 2. terc-butilo [(3S)-1-(3-aminoquinolina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



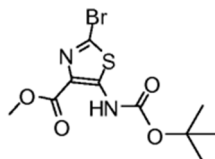
Se añadieron EtOH (5,00 ml) seguido de agua (1,00 ml) a un vial que contenía *terc*-butilo [(3*S*)-1-(3-nitroquinolina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (118,9 mg, 0,3193 mmol), polvo de hierro (199,0 mg, 3,563 mmol) y NH₄Cl (288,9 mg, 5,401 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se eluyó con un 10% ac. K₃PO₄ (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (36,9 mg, 34%). LCMS *calc.* para C₁₉H₂₇N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 343,2; encontrado 343,2.

Paso 3. 5-amino-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo



A una solución de 5-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (J & W PharmLab, 10,0 g, 63,2 mmol) en THF (100 mL), se le añadió *N*-bromosuccinimida (12,0 g, 67,4 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción de la mezcla se filtró para dar una primera cosecha de producto como un sólido rosa (9,8 g). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con EtOAc (15 ml) y se filtró para dar una segunda cosecha de producto como un sólido rosa (5,0 g, rendimiento total: 99%). LCMS *calc.* para C₅H₆BrN₂O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 236,9; encontrado 237,0.

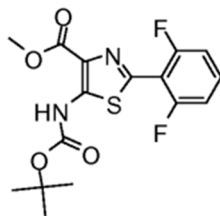
Paso 4. 2-Bromo-5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo



A una solución de 5-amino-2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (14,8 g, 62,4 mmol) en THF (100 mL), di-*terc*-butilo dicarbonato (18,0 g, 82,2 mmol), se añadieron DMAP (1,5 g, 13 mmol) y trietilamina (17,6 ml, 126 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó

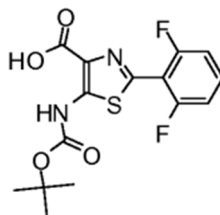
con agua (2 x 250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (15,1 g, 72%). LCMS *calc.* para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 337,0; encontrado 337,0.

Paso 5. 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo



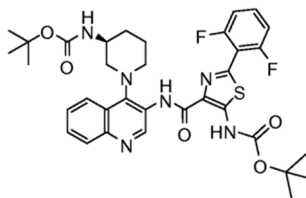
A un matraz redondo provisto de una barra de agitación magnética, se añadió 2-bromo-5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (9,60 g, 28,5 mmol), seguido de 2-(2,6-difluorofenilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (bloques combinados, 8,88 g, 37,0 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (2,30 g, 4,50 mmol). El matraz se selló con un tabique de goma, y se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (40,0 ml) mediante una jeringa, seguido de DIPEA (9,6 ml, 55 mmol) y agua desoxigenada (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (200 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (9,80 g, 93%). LCMS *calc.* para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 371,1; encontrado 371,0.

Paso 6. 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico



A una suspensión de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (6,99 g, 18,9 mmol) en MeOH (50,0 ml), litio monohidrato de hidróxido (5,24 g, 125 mmol) se añadió, seguido de agua (50,0 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió 6 M HCl lentamente hasta que el pH alcanzó 2. El sólido resultante se recogió por filtración y la torta del filtro se lavó con agua (50 ml) y MeOH/agua (1:1, 50 ml) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (6,59 g, 98%). LCMS *calc.* para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 357,1; encontrado 357,0.

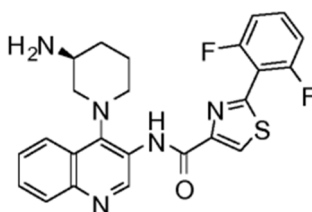
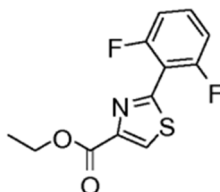
Paso 7. *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]quinolina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



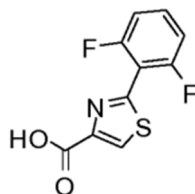
A una solución de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (81,1 mg, 0,228 mmol) en THF (0,5 mL), se añadió una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (Aldrich, 80,5 mg, 0,602 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla anterior se le añadió una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-(3-aminoquinolina-4-ilo)piperidina-3-ilo}carbamato (63,8 mg, 0,186 mmol) en THF (2,0 mL) seguido de piridina (146,4 mg, 1,851 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (115,8 mg, 91%). LCMS *calc.* para $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 681,3; encontrado 681,3.

Paso 8. 5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]quinolina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

A una solución de *terc-butilo* {(3S)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]quinolina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (115,8 mg, 0,17 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20,5 mg, 25%). LCMS *calc. para* C₂₄H₂₃F₂N₆OS (M+H)⁺: *m/z* = 481,2; encontrado 481,2.

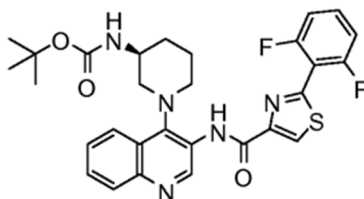
Ejemplo de referencia 2**N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]quinolina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida****Paso 1. 2-(2,6-Difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo**

A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética, se añadió 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (Ark Pharm, 2,026 g, 8,582 mmol) seguido de 2-(2,6-difluorofenilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (bloques combinados, 2,47 g, 10,3 mmol) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (781,8 mg, 1,530 mmol). El vial se selló con un tabique revestido con PTFE, y luego se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (10,0 ml) mediante una jeringa, seguido de DIPEA (2,41 g, 18,6 mmol) y agua desoxigenada (0,60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice (eluido con EtOAc). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,739 g, 75%). LCMS *calc. para* C₁₂H₁₀F₂NO₂S (M+H)⁺: *m/z* = 270,0; encontrado 270,0.

Paso 2. 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico

A una solución de 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,72 g, 6,39 mmol) en THF (40,0 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,51 g, 36,0 mmol) seguido de agua (10,0 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C, y se añadió 6 M HCl lentamente hasta que el pH alcanzó 2. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y concentrado bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-30% en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,49 g, 97%). LCMS *calc. para* C₁₀H₆F₂NO₂S (M+H)⁺: *m/z* = 242,0; encontrado 242,0.

Paso 3. *terc-butilo* {(3*S*)-1-[3-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)quinolina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



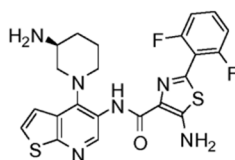
A una suspensión de 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (28,5 mg, 0,118 mmol) en DCM (0,5 ml), una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (45,0 mg, 0,337 mmol) en DCM (1,0 mL) se añadió lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución de *terc-butilo* [(3*S*)-1-(3-aminoquinolina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (del paso 2 en el Ejemplo 1, 36,9 mg, 0,108 mmol) en DCM (2,0 ml) añadido, seguido de piridina (93,2 mg, 1,18 mmol). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 h más, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (57,4 mg, 94%). LCMS *calc.* para $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3S$ (M+H)⁺: *m/z* = 566,2; encontrado 566,2.

Paso 4. *N*-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]quinolina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

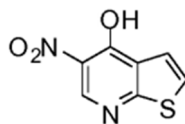
Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución de *terc-butilo* {(3*S*)-1-[3-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)quinolina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (57,4 mg, 0,101 mmol) en DCM (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,4 mg, 54%). LCMS *calc.* para $C_{24}H_{22}F_2N_5OS$ (M+H)⁺: *m/z* = 466,1; encontrado 466,2.

Ejemplo de referencia 3

5-Amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]tieno[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

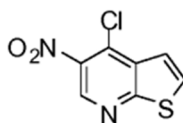


Paso 1. 5-Nitrotieno[2,3-*b*]piridina-4-ol



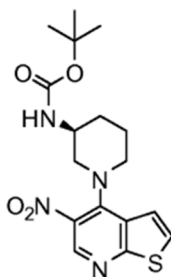
A una solución de tieno[2,3-*b*]piridina-4-ol (J & W PharmLab, 1,015 g, 6,714 mmol) en DCM (15 mL) a -10°C, una solución de *N,N*,*N*-tributilbutano-1-nitrato de aminio (3,125 g, 10,26 mmol) en DCM (20 ml) se añadió. Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,334 g, 11,11 mmol) gota a gota. Después de agitar a -10°C durante 30 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo resultante se trituró con éter (50 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (100 ml) y éter/MeOH (1:1, 80 ml), y luego se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (937,2 mg, 71%). LCMS *calc.* para $C_7H_5N_2O_3S$ (M+H)⁺: *m/z* = 197,0; encontrado 197,0.

Paso 2. 4-Cloro-5-nitrotieno[2,3-*b*]piridina



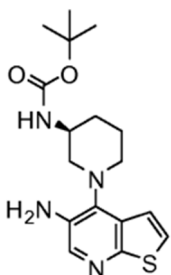
A 5-nitrotieno[2,3-b]piridina-4-ol (607,9 mg, 3,099 mmol), POCl_3 (6,00 ml) se añadió, a continuación, la mezcla se agitó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (50 ml) y una solución acuosa saturada. NaHCO_3 se añadió (50 ml) lentamente. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (605,3 mg, 91%). LCMS *calc. para* $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ (M+H)⁺: m/z = 215,0; encontrado 215,0.

Paso 3. terc-butilo [(3S)-1-(5-nitrotieno[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



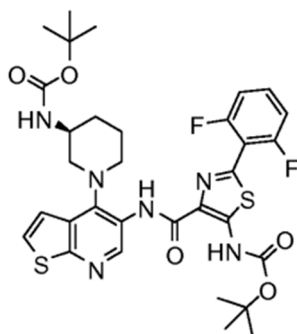
A un vial que contiene 4-cloro-5-nitrotieno[2,3-b]piridina (138,2 mg, 0,6439 mmol) y *terc-butilo* (3S)-piperidina-3-ilcarbamato (Combi-Blocks, 325,5 mg, 1,625 mmol), se añadió 1-butanol (3,00 ml), seguido de DIPEA (201,4 mg, 1,558 mmol), luego la mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (228,4 mg, 94%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (M+H)⁺: m/z = 379,1; encontrado 379,2.

Paso 4. terc-butilo [(3S)-1-(5-aminotieno[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



A un vial que contiene *terc-butilo* [(3S)-1-(5-nitrotieno[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (228,4 mg, 0,6035 mmol), polvo de hierro (357,7 mg, 6,405 mmol) y NH_4Cl (567,8 mg, 10,61 mmol), EtOH (5,00 ml) se añadió, seguido de agua (1,00 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se eluyó con un 10% de ac. K_3PO_4 (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante (212,9 mg) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS *calc. para* $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M+H)⁺: m/z = 349,2; encontrado 349,2.

Paso 5. terc-butilo [(3S)-1-[5-[(5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo]amino]tieno[2,3-b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato



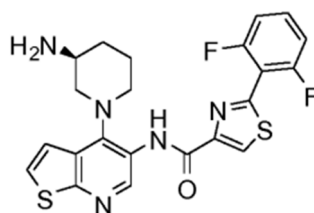
A una solución de 5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 1, paso 6, 176,4 mg, 0,4950 mmol) en THF (0,5 ml), se añadió lentamente una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (169,8 mg, 1,271 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una solución de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(5-aminotieno[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (139,6 mg, 0,4006 mmol) en THF (2,0 ml) luego se añadió a la mezcla resultante, seguido de piridina (316,1 mg, 3,996 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un semisólido oscuro (230,7 mg, 84%). LCMS *calc.* para $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S_2$ (M+H)⁺: m/z = 687,2; encontrado 687,2.

Paso 6. 5-Amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]tieno[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

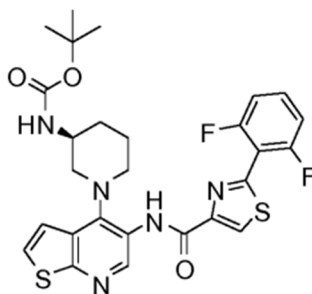
Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-[(5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (230,7 mg, 0,3359 mmol) en DCM (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (55,3 mg, 34%). LCMS *calc.* para $C_{22}H_{21}F_2N_6OS_2$ (M+H)⁺: m/z = 487,1; encontrado 487,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 1,91-1,66 (m, 3H), 1,30-1,13 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 4

***N*-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]tieno[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida**



Paso 1. *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-[(2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]tieno[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



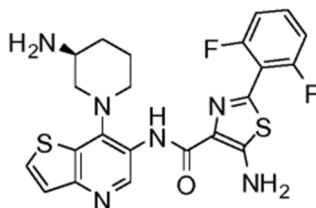
Se añadió lentamente una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (88,5 mg, 0,662 mmol) en DCM (1,0 ml) a una suspensión de 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (del paso 2 en el EjemplO₂, 56,9 mg, 0,236 mmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(5-aminotieno[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (73,3 mg, 0,210 mmol) en DCM (2,0 mL), seguido de piridina (162,6 mg, 2,056 mmol) se añadió luego y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite oscuro (118,2 mg, 98%). LCMS *calc. para* C₂₇H₂₈F₂N₅O₃S₂ (M+H)⁺: *m/z* = 572,2; encontrado 572,2.

Paso 2. *N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]tieno[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

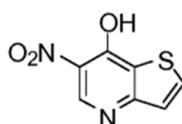
Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)tieno[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato (118,2 mg, 0,2068 mmol) en DCM (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33,5 mg, 34%). LCMS *calc. para* C₂₂H₂₀F₂N₅OS₂ (M+H)⁺: *m/z* = 472,1; encontrado 472,1.

Ejemplo de referencia 5

5-amino-*N*-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

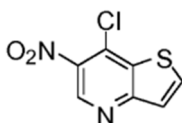


Paso 1. 6-Nitrotieno[3,2-*b*]piridina-7-ol



Se añadió una solución de *N,N,N*-tributilbutano-1-nitrato de aminio (4,780 g, 15,70 mmol) en DCM (20 ml), luego a una solución de tieno[3,2-*b*]piridina-7-ol (Aldrich, 1,545 g, 10,22 mmol) en DCM (15 ml) a -10°C. Luego se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (3,524 g, 16,78 mmol). Después de agitar a -10°C durante 30 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo resultante se trituroó con éter (50 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (100 ml) y éter/MeOH (1:1, 80 ml), y luego se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1,56 g, 78%). LCMS *calc. para* C₇H₅N₂O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 197,0; encontrado 197,0.

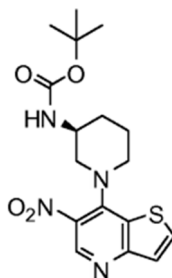
Paso 2. 7-Cloro-6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina



Se añadió POCl₃ (20,0 ml) a 6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina-7-ol (1,56 g, 7,95 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (150 ml) y

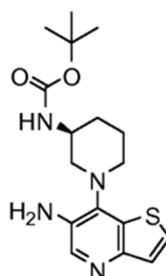
una solución acuosa saturada. NaHCO_3 se añadió (150 ml) lentamente. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (1,39 g, 82%). LCMS *calc. para* $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 215,0$; encontrado 215,0.

Paso 3. *terc-butilo* [(3*S*)-1-(6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



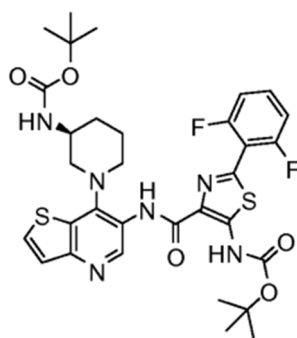
A un vial que contiene 7-cloro-6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina (128,7 mg, 0,5996 mmol) y *terc-butilo* (3*S*)-piperidina-3-ilcarbamato (Combi-Blocks, 297,6 mg, 1,486 mmol), se añadió 1-butanol (3,00 ml), seguido de DIPEA (179,9 mg, 1,392 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (210,1 mg, 93%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 379,1$; encontrado 379,2.

Paso 4. *terc-butilo* [(3*S*)-1-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



A un vial que contiene *terc-butilo* [(3*S*)-1-(6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (210,1 mg, 0,5552 mmol), polvo de hierro (306,1 mg, 5,481 mmol) y NH_4Cl (491,9 mg, 9,196 mmol), EtOH (5,00 ml) se añadió, seguido de agua (1,00 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se eluyó con un 10% de ac. K_3PO_4 (30 MEL) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante (197,9 mg) del compuesto del subtítulo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS *calc. para* $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 349,2$; encontrado 349,2.

Paso 5. *terc-butilo* {(3*S*)-1-[6-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



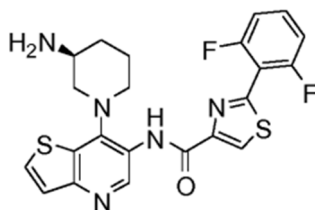
Se añadió lentamente 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (76,1 mg, 0,570 mmol) en THF (1,0 ml) a una solución de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 1, paso 6, 76,1 mg, 0,214 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una solución de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (62,3 mg, 0,179 mmol) en THF (2,0 ml). Luego se añadió, seguido de piridina (135,3 mg, 1,710 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un semisólido oscuro (78,5 mg, 64%). LCMS *calc. para* C₃₂H₃₇F₂N₆O₅S₂ (M+H)⁺: *m/z* = 687,2; encontrado 687,2.

Paso 6. 5-Amino-N-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

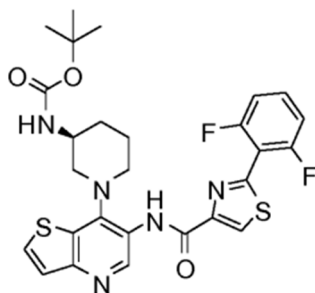
Se añadió TFA (2,0 ml) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[6-[(5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (78,5 mg, 0,114 mmol) en DCM (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min). para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (28,5 mg, 51%). LCMS *calc. para* C₂₂H₂₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 487,1; encontrado 487,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,24-1,10 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 6

N-{7-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Paso 1. *tert*-butilo {(3*S*)-1-[6-[(2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



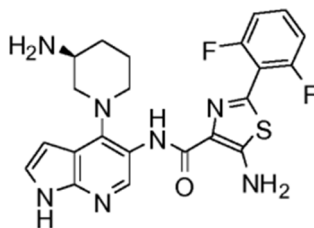
Una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (68,8 mg, 0,515 mmol) en DCM (1,0 mL) se agregó lentamente a una suspensión de 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 2, pasO₂, 45,4 mg, 0,188 mmol) en DCM (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (58,8 mg, 0,169 mmol) en DCM (2,0 mL) Luego se añadió, seguido de piridina (123,7 mg, 1,564 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (92,2 mg, 96%). LCMS *calc. para* C₂₇H₂₈F₂N₅O₃S₂ (M+H)⁺: *m/z* = 572,2; encontrado 572,2.

Paso 2. *N*-{7-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

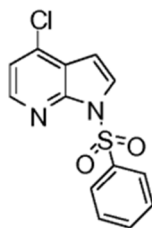
Se añadió TFA (2,0 mL) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[6-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)tieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato (92,2 mg, 0,161 mmol) en DCM (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (43,9 mg, 58%). LCMS *calc. para* C₂₂H₂₀F₂N₅OS₂ (M+H)⁺: *m/z* = 472,1; encontrado 472,1.

Ejemplo de referencia 7

5-Amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

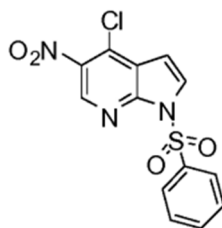


Paso 1. 4-Cloro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



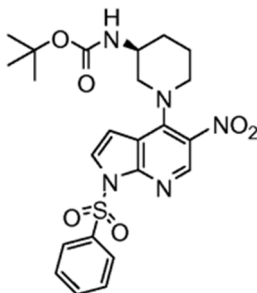
A una solución de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Ark Pharm, 5,023 g, 32,92 mmol) en DCM (150 mL), se añadió DMAP (418,1 mg, 3,422 mmol), seguido de trietilamina (4,984 g, 49,25 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (6,904 g, 39,09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla se lavó con 1 M HCl (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO₃ (100 mL) y salmuera (100 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (9,39 g, 97%). LCMS *calc. para* C₁₃H₁₀ClN₂O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 293,0; encontrado 293,0.

Paso 2. 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina



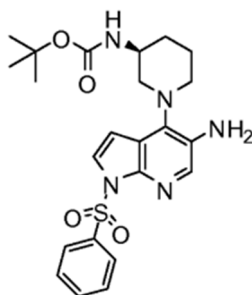
Se agregó una solución de nitrato de *N,N,N*-tributilbutano-1-aminio (4,895 g, 16,08 mmol) en DCM (20 mL) a una solución de 4-cloro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (3,038 g, 10,38 mmol) en DCM (40 mL) a -10°C. Luego se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (3,890 g, 18,52 mmol). Después de agitar a -10°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Después se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml), después se secó con Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (3284,5 mg, 94%). LCMS *calc.* para C₁₃H₉ClN₃O₄S (M+H)⁺: *m/z* = 338,0; encontrado 338,0.

Paso 3. *terc*-butilo {(3*S*)-1-[5-nitro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



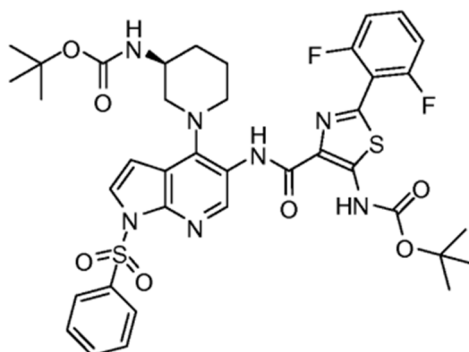
A un vial que contiene 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (714,2 mg, 2,115 mmol) y *terc*-butilo (3*S*)-piperidina-3-ilarbamatato (bloques combinados, 645,9 mg, 3,225 mmol), 1-butanol (8,00 ml) se añadió seguido de DIPEA (582,8 mg, 4,509 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (719,5 mg, 68%). LCMS *calc.* para C₂₃H₂₈N₅O₆S (M+H)⁺: *m/z* = 502,2; encontrado 502,2.

Paso 4. *terc*-butilo {(3*S*)-1-[5-amino-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



A un vial que contiene *terc*-butilo {(3*S*)-1-[5-nitro-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilarbamatato (719,5 mg, 1,434 mmol), polvo de hierro (793,6 mg, 14,21 mmol) y NH₄Cl (1147,6 mg, 21,454 mmol), EtOH (10,00 ml) se añadió seguido de agua (2,00 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se eluyó con 10% ac. K₃PO₄ (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido oscuro (491,8 mg, 73%). LCMS *calc.* para C₂₃H₃₀N₅O₄S (M+H)⁺: *m/z* = 472,2; encontrado 472,2.

Paso 5. *terc-butilo* {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*terc-butoxicarbonilo*)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



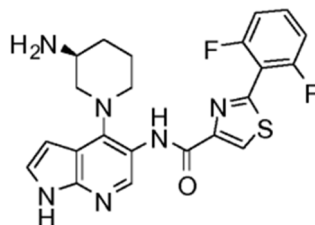
Una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (115,7 mg, 0,8659 mmol) en THF (1,0 mL) se agregó lentamente a una solución de 5-[(*terc-butoxicarbonilo*)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 1, Paso 6, 120,4 mg, 0,3339 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una solución de *terc-butilo* {(3*S*)-1-[5-amino-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (127,3 mg, 0,2699 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió a continuación, seguido de piridina (227,6 mg, 2,877 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 12 h. La mezcla se concentró luego y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (194,4 mg, 89%). LCMS *calc. para* C₃₈H₄₂F₂N₇O₇S₂ (M+H)⁺: *m/z* = 810,2; encontrado 810,2.

Paso 6. 5-Amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

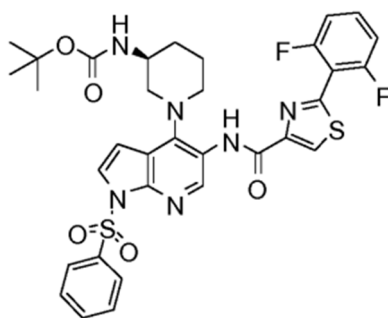
A la solución de *terc-butilo* {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*terc-butoxicarbonilo*)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (194,4 mg, 0,2400 mmol) en MeOH (2,0 mL), ac. NaOH (1,0 M, 2,0 ml) se añadió seguido de THF (2,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (46,6 mg, 41%). LCMS *calc. para* C₂₂H₂₂F₂N₇OS (M+H)⁺: *m/z* = 470,1; encontrado 470,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,64-7,47 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 8

N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Paso 1. *terc-butilo* {(3*S*)-1-[5-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-1-(fenilsulfonilo)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



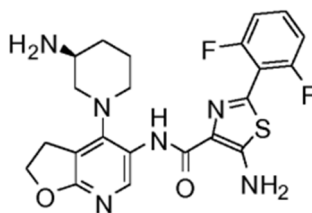
Se añadió lentamente una solución de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilpropenilamina (114,1 mg, 0,8539 mmol) en DCM (1,0 ml) a una suspensión de 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (EjemplO₂, PasO₂, 74,2 mg, 0,308 mmol) en DCM (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-amino-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (125,1 mg, 0,2653 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió, seguido de piridina (217,3 mg, 2,747 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite oscuro (175,3 mg, 95%). LCMS *calc.* para C₃₃H₃₃F₂N₆O₅S₂ (M+H)⁺: *m/z* = 695,2; encontrado 695,2.

Paso 2. *N*-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

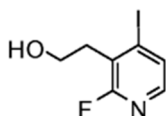
A una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-({2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo}carbonilo)amino]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (175,3 mg, 0,2523 mmol) en MeOH (2,0 mL), ac. NaOH (1,0 M, 2,0 ml) se añadió, seguido de THF (2,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadió TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (59,1 mg, 52%). LCMS *calc.* para C₂₂H₂₂F₂N₆OS (M+H)⁺: *m/z* = 455,1; encontrado 455,1.

Ejemplo de referencia 9

5-Amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



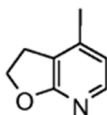
Paso 1. 2-(2-fluoro-4-yodopiridina-3-ilo)etanol



Se añadió una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno (8,10 ml, 16,2 mmol) a una solución de 2-fluoro-3-yodopiridina (Ark Pharm, 2,989 g, 13,40 mmol) en THF (50 ml) a -78°C, luego la mezcla se agitó a -78°C durante 90 minutos. Con la temperatura mantenida a -78°C, se añadió lentamente una solución de 1,3,2-dioxatolano 2,2-dióxido (2,206 g, 17,77 mmol) en THF (30 ml) durante un período de 20 minutos, la solución se agitó a -78°C durante 20 minutos más, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió luego a 0°C y 12,0 M ac. HCl (5,0 ml, 60. mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. NaHCO₃ ac. saturado se añadió (250 ml), después la mezcla se extrajo con EtOAc

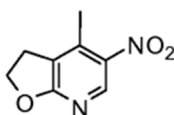
(3 × 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (3,13 g, 87%). LCMS *calc. para* C₇H₈FINO (M+H)⁺: *m/z* = 268,0; encontrado 268,0.

Paso 2. 4-yodo-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina



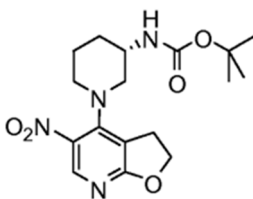
Se agregó fosfato de potasio (10,0 g, 47,1 mmol) a una solución de 2-(2-fluoro-4-yodopiridina-3-ilo)etanol (3,13 g, 11,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a reducida. El residuo resultante (2,55 g) que contenía el compuesto del subtítulo se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. LCMS *calc. para* C₇H₇INO (M+H)⁺: *m/z* = 247,9; encontrado 248,0.

Paso 3. 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina



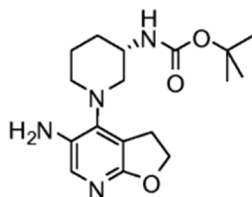
Se añadió lentamente una solución de ácido nítrico fumante (15,0 ml, 358 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (15,0 ml, 281 mmol) durante un período de 15 minutos a una solución agitada de 4-yodo-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina (2,237 g, 9,055 mmol) en ácido sulfúrico (10,0 mL, 188 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 16 h más. La mezcla de reacción se enfrió vertiéndola sobre hielo picado y luego se extrajo con EtOAc (6 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada. NaHCO₃ (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (2,43 g, 92%). LCMS *calc. para* C₇H₆IN₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 292,9; encontrado 293,0.

Paso 4. terc-butilo [(3S)-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



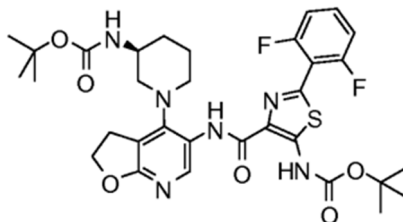
Se añadió EtOH (12,00 ml) a un vial de microondas que contenía 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina (2,05 g, 7,02 mmol), *terc-butilo* (3S)-piperidina-3-ilcarbamato (bloques combinados, 1,489 g, 7,435 mmol) y DIPEA (1,836 g, 14,20 mmol). El vial se selló y la mezcla se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,46 g, 96%). LCMS *calc. para* C₁₇H₂₅N₄O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 365,2; encontrado 365,1.

Paso 5. terc-butilo [(3S)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



Se añadió Pd al 10% sobre carbono (108,7 mg, 0,1021 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una solución de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (411,2 mg, 1,128 mmol) en MeOH (5,00 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas hidrógeno y se agitó en hidrógeno (1 atm.) durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se eluyó con más MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanquecino (387,9 mg), que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS *calc.* para $C_{17}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺: *m/z* = 335,2; encontrado 335,2.

Paso 6. *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



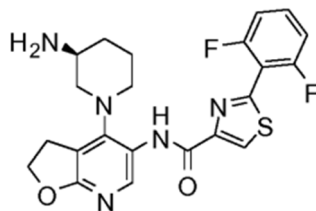
A una mezcla de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 1, Paso 6, 418,2 mg, 1,174 mmol), *tert*-butilo [(3*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (377,4 mg, 1,128 mmol) y HATU (1308 mg, 3,440 mmol), se añadió DMF (15,0 mL), seguido de DIPEA (1,00 mL, 5,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (150 ml), se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO₃ (150 ml) y salmuera (2 × 75 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (720,2 mg, 95%). LCMS *calc.* para $C_{32}H_{39}F_2N_6O_6S$ (M+H)⁺: *m/z* = 673,3; encontrado 673,2.

Paso 7. 5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se añadió TFA (3,0 ml) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (720,2 mg, 1,070 mmol) en DCM (3,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (187,7 mg, 37%). LCMS *calc.* para $C_{22}H_{23}F_2N_6O_2S$ (M+H)⁺: *m/z* = 473,1; encontrado 473,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,68-7,39 (m, 3H), 7,26 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,48 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,14-3,01 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,83-1,59 (m, 3H), 1,12-1,00 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 10

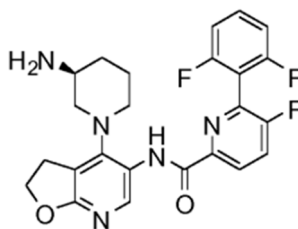
N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



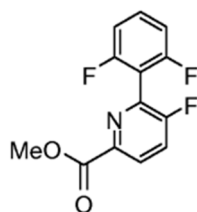
A una mezcla de 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 2, PasO_2 , 14,5 mg, 0,0601 mmol), *tert*-butilo [(3*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (19,2 mg, 0,0574 mmol) y HATU (72,5 mg, 0,191 mmol), DMF (1,50 ml) se añadió, seguido de DIPEA (79,6 mg, 0,616 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió DCM (2,0 ml), seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,3 mg, 20%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 458,1; encontrado 458,1.

Ejemplo de referencia 11

N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

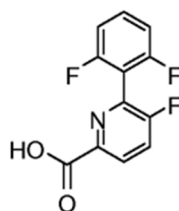


Paso 1. 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo



A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética, se añadió 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (Frontier Scientific, 200,2 mg, 0,8555 mmol) seguido de 2-(2,6-difluorofenilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (Bloques combinados, 310,2 mg, 1,292 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (87,5 mg, 0,171 mmol). El vial se selló con un tabique revestido con PTFE, se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (3,0 ml) mediante una jeringa, seguido de DIPEA (0,30 ml, 1,7 mmol) y agua desoxigenada (0,1 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (210,2 mg, 92%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 268,1; encontrado 268,0.

Paso 2. 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



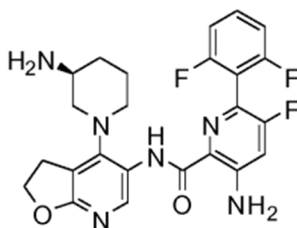
A una mezcla de 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (210,2 mg, 0,7867 mmol) e hidróxido de litio, monohidrato (162 mg, 3,86 mmol), se añadió THF (3,0 mL) seguido por agua (1,0 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió 1 M HCl lentamente hasta que el pH alcanzó 2. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (162,1 mg, 81%). LCMS *calc.* para C₁₂H₇F₃NO₂ (M+H)⁺: *m/z* = 254,0; encontrado 254,0.

Paso 3. N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro [2,3-b]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

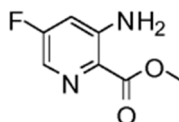
A una mezcla de 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (15,0 mg, 0,0592 mmol), *terc-butilo* [(3S)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (19,1 mg, 0,0571 mmol) y HATU (73,6 mg, 0,194 mmol), se añadió DMF (1,50 ml), seguido de DIPEA (84,8 mg, 0,656 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (2,0 ml) al residuo, seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,9 mg, 22%). LCMS *calc.* para C₂₄H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 470,2; encontrado 470,2.

Ejemplo de referencia 12

3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

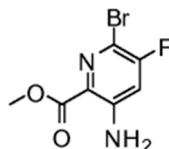


Paso 1. 3-amino-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo



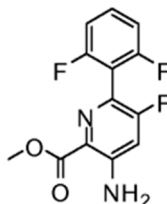
Se añadió dicloruro de estaño (45 g, 230 mmol) a una solución de 5-fluoro-3-nitropiridina-2-carbonitrilo (Ark Pharm, 7,2 g, 43 mmol) en EtOH (80 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Luego se añadió HCl ac. (10 M; 40 ml, 400 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en MeOH (120 ml). Se añadió cloruro de tionilo (7,2 ml, 99 mmol). La solución se agitó luego a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con una solución acuosa saturada. NaHCO₃ (300 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron nuevamente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (4,6 g, 63%). LCMS *calc.* para C₇H₈FN₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 171,0; encontrado 171,1.

Paso 2. 3-amino-6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo



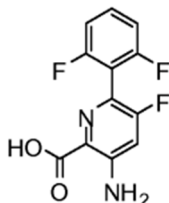
A una solución de 3-amino-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (3,6 g, 21 mmol) en MeCN (60 ml), se añadió *N*-bromosuccinimida (4,1 g, 23 mmol) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con una solución acuosa saturada. NaHCO_3 (200 ml) y salmuera (200 ml), luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (4,0 g, 76%) LCMS *calc. para* $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrFN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 249,0$; encontrado 249,0.

Paso 3. 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo



A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética, se añadió 3-amino-6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (99,6 mg, 0,400 mmol), seguido de 2-(2,6-difluorofenilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (bloques combinados, 190 mg, 0,80 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (40,9 mg, 0,080 mmol). El vial se selló con un tabique revestido con PTFE, se evacuó y se llenó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) con una jeringa, seguido de DIPEA (0,14 ml, 0,80 mmol) y agua desoxigenada (0,05 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (84,0 mg, 74%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 283,1$; encontrado 283,1.

Paso 4. 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



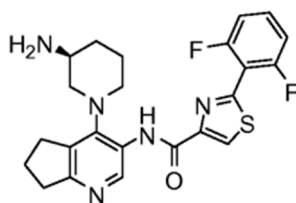
A una mezcla de 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (84,0 mg, 0,298 mmol) e hidróxido de litio, monohidrato (40,2 mg, 0,958 mmol), THF (2,0 mL) se añadió seguido de agua (1,0 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 3 h. La reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió 1 M HCl lentamente hasta que el pH alcanzó 2. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (68,5 mg, 86%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 269,0$; encontrado 269,0.

Paso 5. 3-Amino-*N*-[4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

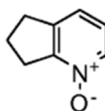
A una mezcla de 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (15,9 mg, 0,0592 mmol), *terc-butilo* [(3*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (19,8 mg, 0,0592 mmol) y HATU (72,9 mg, 0,192 mmol) DMF (1,50 mL) fue agregado, seguido de DIPEA (84,1 mg, 0,651 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (2,0 ml) al residuo, seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,14% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,9 mg, 17%). LCMS *calc. para* C₂₄H₂₄F₃N₆O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 485,2; encontrado 485,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,60 (tt, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,34 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,50-1,17 (m, 3H), 0,95-0,78 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 13

N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

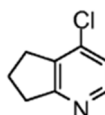


Paso 1: 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina 1-óxido



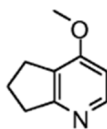
Se añadió lentamente *m*CPBA (10,0 g, 44,6 mmol) a una mezcla de 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (de Aldrich, 5,0 g, 42 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se lavó luego con agua. Na₂S₂O₃ (50 ml) y 1 M NaOH (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (4,5 g, 79%). LCMS *calc. para* C₈H₁₀NO (M+H)⁺: *m/z* = 136,1. Encontrado: 136,2.

Paso 2: 4-cloro-6, 7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina



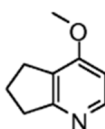
6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina 1-óxido (2,5 g, 18 mmol) se mezcló con POCl₃ (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. El exceso de POCl₃ se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc (80 ml) y se neutralizó con ac. Na₂CO₃. Después de la filtración, la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (2,6 g, 93%). LCMS *calc. para* C₈H₉ClN (M+H)⁺: *m/z* = 154,0. Encontrado: 154,3.

Paso 3: 4-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina



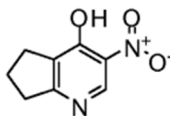
Una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (2,8 g, 18 mmol), MeOH (20 ml) y metóxido de sodio (3,0 g, 56 mmol) se selló en un matraz presurizado y calentado a 110°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl a pH = 1. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se lavó con éter dos veces, y después se neutralizó con la solución de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (1,20 g, 44%). LCMS *calc. para* C₉H₁₂NO (M+H)⁺: *m/z* = 150,1. Encontrado: 150,2.

Paso 4: 4-metoxi-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina



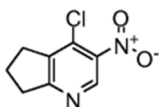
Se mezcló 4-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (2,90 g, 19,4 mmol) con ácido sulfúrico concentrado (17,0 g, 173 mmol) a 0°C, luego una mezcla de nitrato de potasio (5,3 g, 52 mmol) en otra porción de ácido sulfúrico concentrado (26,5 g, 270 mmol) se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla cruda se vertió lentamente sobre hielo picado (50 g) y se neutralizó cuidadosamente con 50% ac. NaOH a pH 8-9. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc cinco veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto del subtítulo como goma marrón (1,56 g, 41%), que se usó sin purificación adicional. LCMS *calc. para* C₉H₁₁N₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 195,1. Encontrado: 195,2.

Paso 5: 3-Nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ol



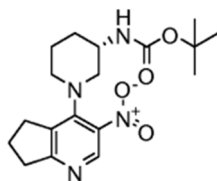
Una mezcla de 4-metoxi-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (1,535 g, 7,905 mmol) en AcOH (2,6 mL) se trató 48% ac. HBr (2,6 ml, 23 mmol). El matraz que contenía la mezcla se selló y se calentó a 130°C durante 40 minutos, luego se dejó enfriar. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, el residuo se neutralizó a pH = 7-8 usando NaOH al 50% con enfriamiento. Después de concentrar más, el residuo se diluyó con MeOH y THF, se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto bruto del subtítulo como polvo marrón claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS *calc. para* C₈H₉N₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 181,1. Encontrado: 181,2.

Paso 6: 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina



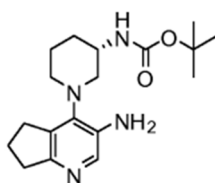
Una solución de 3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ol (1,424 g, 7,904 mmol) en POCl₃ (11,0 mL) se calentó a 110°C en un matraz sellado bajo N₂ durante 2 h. La mezcla cruda se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se inactivó cuidadosamente con hielo y se neutralizó con NaOH al 50% a pH 7. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto bruto del subtítulo como un sólido marrón (0,82 g, 52%), que se usó sin purificación adicional. LCMS *calc. para* C₈H₈N₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 199,0. Encontrado: 199,2.

Paso 7: terc-butilo [(3S)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



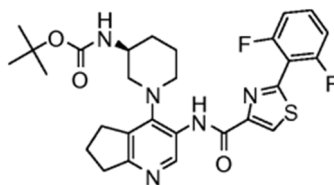
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (40 mg, 0,20 mmol), *tert-butilo* (3S)-piperidina-3-ilcarbamato (81 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (84 μ L, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,46 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como polvo amarillo claro (43 mg, 59%). LCMS *calc. para* C₁₈H₂₇N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 363,2. Encontrado: 363,2.

Paso 8: *tert-butilo* [(3S)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



Una mezcla de *tert-butilo* [(3S)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (43 mg, 0,12 mmol), polvo de hierro (106 mg, 1,90 mmol) y NH₄Cl (127 mg, 2,37 mmol) en EtOH (0,69 ml) y agua (0,11 ml) se calentó en un tubo sellado a 80°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc y la solución resultante se lavó con solución acuosa saturada. Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un polvo marrón anaranjado (51 mg, 100%). LCMS *calc. para* C₁₈H₂₉N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 333,2. Encontrado: 333,1.

Paso 9: *tert-butilo* {(3S)-1-[3-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato

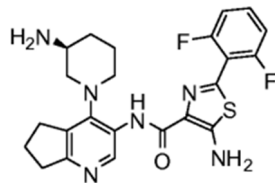


Se mezcló el *tert-butilo* [(3S)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (5,0 mg, 0,015 mmol) con 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (EjemplO₂, PasO₂, 4,4 mg, 0,018 mmol), HATU (14 mg, 0,038 mmol), DMF (0,035 ml) y DIPEA (5,8 mg, 0,045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (4,1 mg, 49%). LCMS *calc. para* C₂₈H₃₂F₂N₅O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 556,2. Encontrado: 556,1.

Paso 10: N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

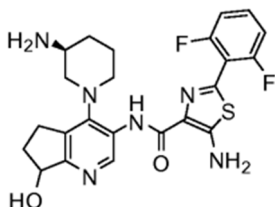
tert-butilo {(3S)-1-[3-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (4 mg, 0,007 mmol) se disolvió en DCM (0,02 ml) y luego se añadió TFA (0,03 ml, 0,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se concentró para dar un residuo, que se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (XBridge™ preparativo C18 30 $\times$ 10 mm, columna OBD™ de 5 μ m, a una velocidad de flujo de 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (1,9 mg, 58%). LCMS *calc. para* C₂₃H₂₄F₂N₅OS (M+H)⁺: *m/z* = 456,2. Encontrado: 456,1.

Ejemplo 14

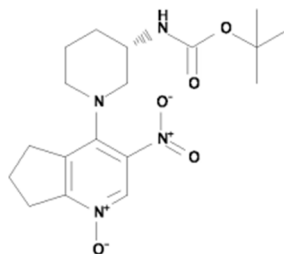
5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Una mezcla de *tert*-butilo [(3S)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (15 mg, 0,045 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (19 mg, 0,054 mmol), HATU (43 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (24 μ L, 0,14 mmol) en DMF seco (0,11 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un intermedio, que se trató con TFA (0,070 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH_4OH . La mezcla se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 mL/min., Eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 1,5% de NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (7,5 mg, 35%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_6\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 471,2. Encontrado: 471,1. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,36-7,17 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 3H), 2,91 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,88-2,70 (m, 4H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,86-1,56 (m, 3H), 1,18-1,01 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 15

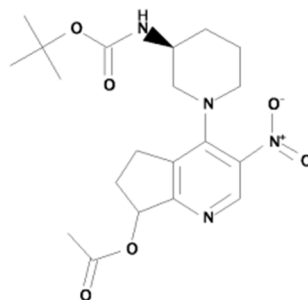
5-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Paso 1: tert-butilo [(3S)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



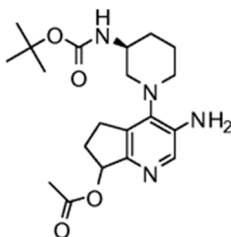
Se añadió lentamente *m*CPBA (198 mg, 0,883 mmol) a una solución de *tert*-butilo [(3S)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (301 mg, 0,83 mmol) en DCM (1,1 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 67 h. La mezcla se trató con $\text{ac. Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y 1 M NaOH, y luego se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (277 mg, 88%) como un polvo de color naranja claro, que se usó sin purificación adicional. LCMS *calc. para* $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 379,2. Encontrado: 379,2.

*Paso 2: 4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato*



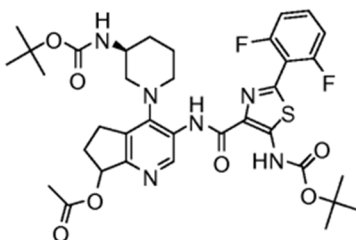
Una mezcla de Ac_2O (0,90 g, 8,8 mmol) y *tert*-butilo [(3*S*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (270 mg, 0,714 mmol) se selló y calentó a 90°C durante 1 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El exceso de Ac_2O se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, y luego se vertió en agua helada ac. Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo con DCM dos veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 5 μm 30 $\times$ 10 mm, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo (65 mg, 22%). LCMS *calc. para* $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 421,2. Encontrado: 421,3.

Paso 3: 3-Amino-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (64 mg, 0,15 mmol), AcOH (0,90 ml), agua (0,10 ml) y polvo de hierro (149 mg, 2,66 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Na_2CO_3 . La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (66 mg) como un sólido amarillento, que se usó sin purificación adicional. LCMS *calc. para* $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 391,2. Encontrado: 391,1.

Paso 4: 3-[[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo]amino-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



3-Amino-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (20 mg, 0,051 mmol), (5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 1, paso 6, 22 mg, 0,062 mmol), HATU (49 mg, 0,13 mmol), DMF (0,12 ml) y DIPEA (20 mg, 0,15 mmol) se mezclaron y agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (30 mg, 80%). LCMS *calc. para* C₃₅H₄₃F₂N₆O₇S (M+H)⁺: *m/z* = 729,3 Encontrado: 729,1.

Paso 5: 5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

3-({[5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (30 mg, 0,041 mmol) en MeOH (0,59 ml) se mezcló con 1,0 M NaOH (0,30 ml, 0,30 mmol) y THF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un intermedio (19 mg). El intermedio se trató con TFA helado en DCM (4,0 M; 1,0 ml, 4,0 mmol). Después de agitar durante 20 min. a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla resultante se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como dos diastereoisómeros.

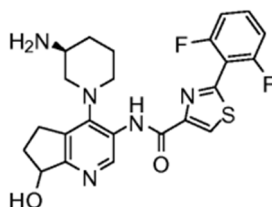
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,786 min., LCMS *calc. para* C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 487,2; Encontrado: 487,1.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,875 min., LCMS *calc. para* C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 487,2; Encontrado: 487,1.

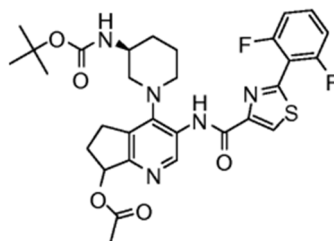
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 16

N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Paso 1: 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-({[2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



3-Amino-4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (7,0 mg, 0,018 mmol), 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (5,2 mg, 0,022 mmol), HATU (17 mg, 0,045 mmol), DMF (0,042 mL) y DIPEA (7,0 mg, 0,054 mmol) se mezclaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar un compuesto puro del subtítulo como polvo amarillo claro (3,7 mg, 34%). LCMS *calc. para* C₃₀H₃₄F₂N₅O₅S (M+H)⁺: *m/z* = 614,2. Encontrado: 614,1.

Paso 2: N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-

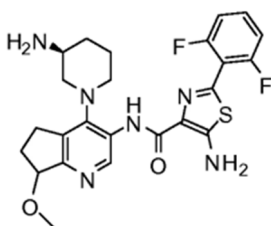
1,3-tiazol-4-carboxamida

4-((3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-3-([2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (4,0 mg, 0,0065 mmol) se mezcló con MeOH (77 μ L), THF (39 μ L) y 1,0 M NaOH (42 μ L, 0,042 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La solución acuosa resultante se diluyó con ac. NH₄Cl y extraído dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un intermedio. El intermedio se disolvió en una mezcla de DCM (0,066 ml) y TFA (0,066 ml, 0,86 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH, se neutralizó con NH₄OH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar dos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,685 min., LCMS *calc. para* C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 472,2. Encontrado: 471,1.

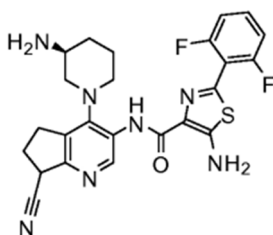
Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,779 min., LCMS *calc. para* C₂₃H₂₄F₂N₅O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 472,2. Encontrado: 471,1.

Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

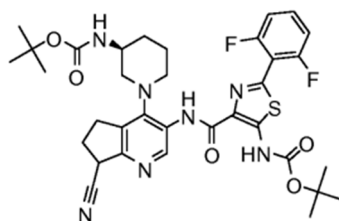
Ejemplo 17**5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Se añadió NaH (0,35 mg, 0,014 mmol) a una solución de *tert*-butilo {[3*S*]-1-[3-([5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (4,0 mg, 0,0058 mmol) en THF (0,024 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se añadió yoduro de metilo (2,1 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se inactivó con ac. NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el intermedio.

El intermedio se disolvió en una mezcla de TFA (0,0090 ml, 0,12 mmol) en DCM (0,018 ml) y la mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con MeOH y se neutralizó con NH₄OH. Después de la filtración, el producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (1,6 mg, 55%). LCMS *calc. para* C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 501,2. Encontrado: 501,1. El producto es una mezcla de los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 18**5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida**

Paso 1: *terc-butilo* {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



A una mezcla de *terc-butilo* {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (12,0 mg, 0,0175 mmol) y trietilamina (7,3 μ L, 0,052 mmol) en DCM (0,12 ml) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (20,0 mg, 0,175 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, luego se concentró a sequedad a presión reducida. El mesilato bruto resultante se disolvió en DMF (48 μ L), se añadió cianuro de sodio (50 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la filtración, el crudo se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una mezcla de dos diastereoisómeros (5 mg, 40%). LCMS *calc. para* C₃₄H₄₀F₂N₇O₅S (M+H)⁺: *m/z* = 696,3. Encontrado: 696,1.

Paso 2: 5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se añadió TFA (0,02 ml, 0,3 mmol) a una solución de *terc-butilo* {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (5,0 mg, 0,0072 mmol) en DCM (0,009 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se evaporó a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. Después de la filtración, el producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del título (4 mg) como una mezcla de dos diastereoisómeros, que se purificó adicionalmente por LC preparativa quiral (columna Phenomenex Lux® Cellulose-1, 21,2 $\times$ 250 mm, partícula de 5 μ m, velocidad de flujo 18 ml/min., eluyente isocrático con 45% de EtOH en hexanos) para dar el compuesto del título como dos diastereoisómeros separados.

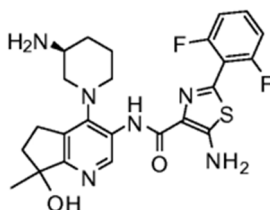
Diastereoisómero 1. Primer pico (0,5 mg). Tiempo de retención 1,579 min. LCMS *calc. para* C₂₄H₂₄F₂N₇OS (M+H)⁺: *m/z* = 496,2. Encontrado: 496,1.

Diastereoisómero 2. Segundo pico (0,8 mg). Tiempo de retención 1,617 min. LCMS *calc. para* C₂₄H₂₄F₂N₇OS (M+H)⁺: *m/z* = 496,2. Encontrado: 496,1.

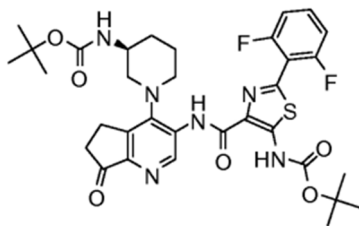
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 19

5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

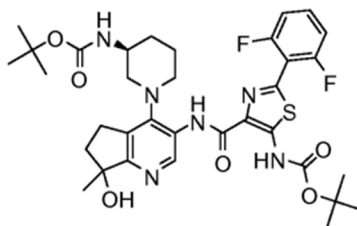


Paso 1: *terc-butilo* {(3*S*)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



Se añadió periodinano de Dess-Martin (12 mg, 0,028 mmol) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-((5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (15 mg, 0,022 mmol) en DCM (0,098 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se neutralizó con 1 M NaOH, se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se concentró luego a presión reducida y el producto bruto se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como polvo blanquecino (7,5 mg, 50%). LCMS *calc.* para C₃₃H₃₉F₂N₆O₆S (M+H)⁺: *m/z* = 685,3. Encontrado: 685,1.

Paso 2: *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-((5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino)-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



Se añadió bromuro de metilmagnesio en THF (3,0 M, 5,8 μL, 0,018 mmol) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-((5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato de metilo (3,0 mg, 0,0044 mmol) en THF (0,068 ml), que se agitó en atmósfera de N₂ y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un período de 1 h. Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción, luego se añadió lentamente 1 M HCl para ajustar el pH a 7. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, a continuación, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₃₄H₄₃F₂N₆O₆S (M+H)⁺: *m/z* = 701,3. Encontrado: 701,1.

Paso 3: 5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se añadió TFA (0,02 ml, 0,2 mmol) a una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-((5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino)-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (4,0 mg, 0,0044 mmol) en DCM (0,01 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se diluyó con MeOH y se neutralizó con NH₄OH. Después de la filtración, el crudo se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa Waters SunFire™ C18 5 μm 30 × 10 mm, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1%) para dar el sal del tris-trifluoroacetato del compuesto del título como dos diastereoisómeros.

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,282 min. LCMS *calc.* para C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 501,2. Encontrado: 501,1.

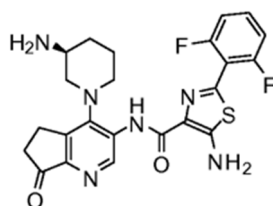
Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,381 min. LCMS *calc.* para C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 501,2. Encontrado: 501,1.

Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

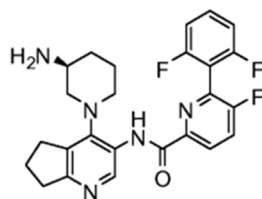
Ejemplo 20

5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-

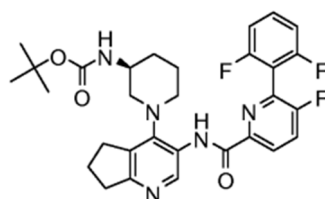
difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Una solución de *tert*-butilo {(3S)-1-[3-({[5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato (2,0 mg, 0,0029 mmol) en DCM (0,009 ml) se trató con TFA (0,01 ml, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y luego se diluyó con MeOH y se neutralizó con NH₄OH. Después de la filtración, el crudo se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (1,3 mg, 92%). LCMS *calc. para* C₂₃H₂₃F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 485,2. Encontrado: 485,1.

Ejemplo 21**N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida**

Paso 1: *tert*-butilo {(3S)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato



tert-butilo [(3S)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (5,0 mg, 0,015 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (4,6 mg, 0,018 mmol), HATU (14 mg, 0,038 mmol), DMF (0,035 ml) y DIPEA (5,8 mg, 0,045 mmol) se mezclaron entre sí y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 30 × 10 mm 5 μm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (4,1 mg, 48%). LCMS *calc. para* C₃₀H₃₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 568,3. Encontrado: 568,1.

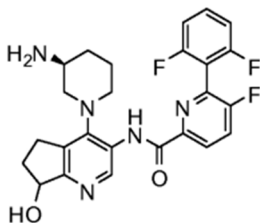
Paso 2: N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una solución de *tert*-butilo {(3S)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato (4,0 mg, 0,0070 mmol) en DCM (0,02 mL) se trató con TFA (0,03 mL, 0,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. y luego se concentró para dar un residuo, que se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. Después de la filtración, el crudo se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para

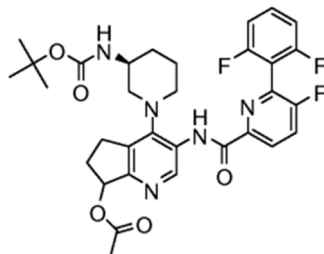
proporcionar el compuesto del título (2,2 mg, 67%). LCMS *calc. para* C₂₅H₂₅F₃N₅O (M+H)⁺: *m/z* = 468,2. Encontrado: 468,1.

Ejemplo 22

N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1: 4-{[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo]amino}-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



3-Amino-4-{[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (6,0 mg, 0,015 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (4,7 mg, 0,018 mmol), HATU (15,0 mg, 0,038 mmol), DMF (0,036 ml) y DIPEA (6,0 mg, 0,046 mmol) se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante LC-MS preparativa (XBridge™ preparativa C18, columna OBD™ de 5 x 10 mm y 5 μm, velocidad de flujo de 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (4,0 mg, 42%). LCMS *calc. para* C₃₂H₃₅F₃N₅O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 626,3. Encontrado: 626,1.

Paso 2: N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

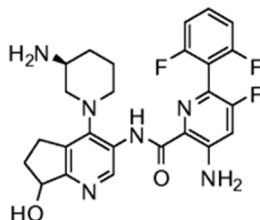
4-{[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo]amino}-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (4,0 mg, 0,0064 mmol) se mezcló con MeOH (76 μL), THF (38 μL) y 1,0 M NaOH (42 μL, 0,042 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa se diluyó con ac. NH₄Cl luego se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un intermedio, que se trató con DCM (0,065 ml) y TFA (0,065 ml, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla resultante se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 x 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar dos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 2,138 min., LCMS *calc. para* C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 484,2. Encontrado: 484,0.

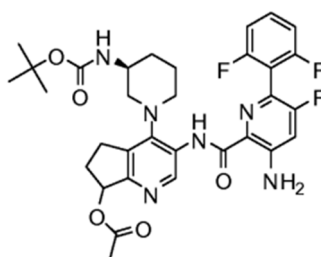
Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 2,219 min., LCMS *calc. para* C₂₅H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 484,2. Encontrado: 484,0. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN): δ 10,80 (br, 2H), 9,52 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 0,95 (m, 1H) ppm.

Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 23

3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Paso 1: 3-({[3-Amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



3-Amino-4-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (6,0 mg, 0,015 mmol), 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (4,9 mg, 0,018 mmol), HATU (15 mg, 0,038 mmol), DMF (0,036 mL) y DIPEA (6,0 mg, 0,046 mmol) se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (4 mg, 41%). LCMS *calc.* para C₃₂H₃₆F₃N₆O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 641,3. Encontrado: 641,0.

Paso 2: 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

3-({[3-Amino-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (4,0 mg, 0,0062 mmol) se mezcló con MeOH (74 µL), THF (37 µL) y 1,0 M NaOH (41 µL, 0,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa se diluyó con ac. NH₄Cl, luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un intermedio, que se trató con DCM (0,064 ml) y TFA (0,064 ml, 0,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con NH₄OH. La mezcla resultante se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar dos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

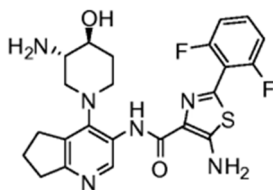
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,703 min. LCMS *calc.* para C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 499,2. Encontrado: 499,0.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,947 min. LCMS *calc.* para C₂₅H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 499,2. Encontrado: 499,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,58 (br, 2H), 9,37 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,01H), 7,52 (br, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 0,79 (m, 1H) ppm.

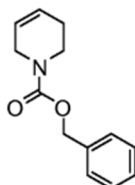
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 24

5-amino-N-{4-[3,4-*trans*-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 1)

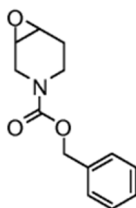


Paso 1: Bencilo 3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato



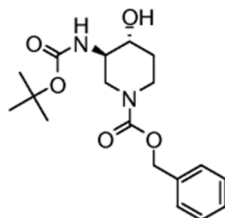
1,2,3,6-tetrahidropiridina (4,90 g, 58,9 mmol), DCM (40 ml), *N*-(benciloxicarbonilo)succinimida (15,2 g, 61,0 mmol) y trietilamina (10,0 ml, 71,7 mmol) se mezclaron y agitaron a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0 a 40%) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite transparente. LCMS *calc. para* C₁₃H₁₆NO₂ (M+H)⁺: *m/z* = 218,1. Encontrado: 218,0.

Paso 2: bencilo 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato



Se añadió lentamente *m*CPBA (14,6 g, 63,3 mmol) a una solución agitada de 3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (12,50 g, 57,5 mmol) en DCM (80 ml) que se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió luego con agua. El Na₂CO₃ y la capa orgánica se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc. para* C₁₃H₁₆NO₃ (M+H)⁺: *m/z* = 234,1. Encontrado: 234,0.

Paso 3: Bencilo (3R, 4R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y bencilo (3S, 4S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato



Bencilo 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato (13,4 g, 57,4 mmol), 14,8 M ac. NH₄OH (200 ml, 2,9 mol) y EtOH (200 ml) se mezclaron en un matraz sellado y se calentaron a 70°C durante 5 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (80 ml), luego se añadieron di-*tert*-butilo dicarbonato (12,5 g, 57,4 mmol) y trietilamina (8,0 ml, 57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-80%) para dar el compuesto del subtítulo, que fue seguido por separación quiral LC-MS (Columna de Phenomenex Lux® Cellulose-1, 21,2 × 250 mm, partícula de 5 micras, velocidad de flujo 18 ml/min., elución isocrática con 45% de EtOH en hexanos) para proporcionar dos enantiómeros.

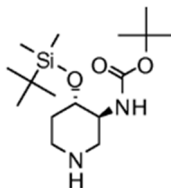
Bencilo 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato Enantiómero 1. Cebador tiempo de

retención máximo 7,163 min., LCMS *calc. para* $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z = 373,2. Encontrado: 373,1. (Tentativamente asignado como el enantiómero 3S, 4S).

Bencilo 3,4-*trans*-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato Enantiómero 2. Segundo tiempo de retención máximo 9,247 min., LCMS *calc. para* $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z = 373,2. Encontrado: 373,1. (Tentativamente asignado como el enantiómero 3R, 4R).

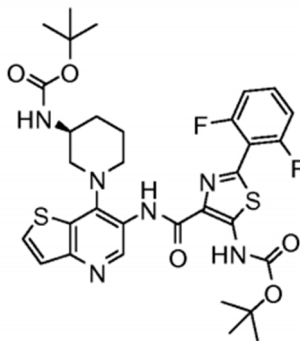
LCMS *calc. para* $C_{18}H_{26}N_2O_5Na$ (M+Na)⁺: m/z = 373,2. Encontrado: 373,1.

Paso 4: *terc*-butilo (3,4-*trans*-4-[(*terc*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 1)



Bencilo 3,4-*trans*-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (0,50 g, 1,4 mmol) (enantiómero 1) obtenido de la separación quiral (paso 3, pico 1) se mezcló con 1*H*-imidazol (0,11 g, 1,6 mmol), DMAP (0,017 g, 0,14 mmol), DCM (15 ml) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,24 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la filtración al vacío, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc en hexanos (0-30%) para dar un intermedio (0,50 g). El intermedio se disolvió en EtOAc (5 ml) y MeOH (5 ml) y se añadió Pd al 10% sobre carbono (0,10 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 25 psi durante 2 h. Después de la filtración al vacío, el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc. para* $C_{16}H_{35}N_2O_3Si$ (M+H)⁺: m/z = 331,2. Encontrado: 331,3. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3S, 4S).

Paso 5: *terc*-butilo (1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-3,4-*trans*-4-[(*terc*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 1)



Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (40 mg, 0,20 mmol), *terc*-butilo (3,4-*trans*-4-[(*terc*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (80 mg, 0,24 mmol) (enantiómero 1) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar un producto intermedio como polvo amarillo claro (81 mg). El intermedio se disolvió en AcOH (0,90 ml) y agua (0,10 ml). Se añadió polvo de hierro (51 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con ac. $NaHCO_3$. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc. para* $C_{24}H_{43}N_4O_3Si$ (M+H)⁺: m/z = 463,3. Encontrado: 463,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3S, 4S).

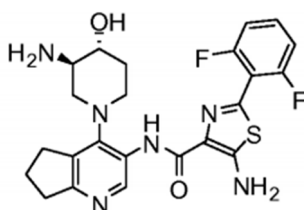
Paso 6: 5-Amino-N-{4-[(3,4-*trans*-3-amino-4-hidroxypiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 1)

Una mezcla que contiene *terc*-butilo (1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-3,4-*trans*-4-[(*terc*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 1) (0,010 g, 0,022 mmol), 5-[(*terc*-

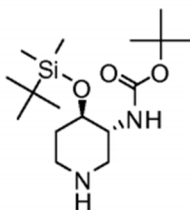
butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,0085 g, 0,024 mmol), HATU (0,033 g, 0,086 mmol), DMF (0,15 ml) y DIPEA (0,011 g, 0,088 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. NaOH El extracto orgánico se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar un intermedio (8 mg). El intermedio se trató con HCl en dioxano (4,0 M; 2,5 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con ac. NH₄OH, y purificado por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) a pagar el compuesto del título. LCMS *calc.* para C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 487,2. Encontrado: 487,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3S, 4S).

Ejemplo 25

5-amino-N-{4-[3,4-*trans*-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)

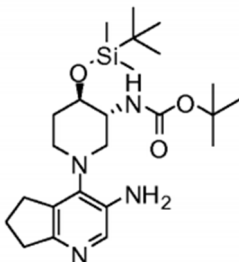


Paso 1: terc-butilo (3,4-trans-4-[(terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi}piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 2)



Bencilo 3,4-*trans*-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (0,50 g, 1,4 mmol) (enantiómero 2) obtenido de la separación quiral (Ejemplo 24, paso 3, pico 2) se mezcló con 1H-imidazol (0,11 g, 1,6 mmol), DMAP (0,017 g, 0,14 mmol), DCM (15 ml) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,24 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se filtró por filtración al vacío y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos (0-30%) para dar un intermedio (0,55 g). El intermedio se disolvió en una mezcla de EtOAc (5 ml) y MeOH (5 ml), se añadió Pd al 10% sobre carbono (0,10 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 25 psi durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró luego por filtración al vacío a través de tierra de diatomeas, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₁₆H₃₅N₂O₃Si (M+H)⁺: *m/z* = 331,2. Encontrado: 331,3. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3R, 4R).

Paso 2: terc-butilo 1-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-3,4-trans-4-[(terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi}piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 2)



Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (40 mg, 0,20 mmol), *terc*-butilo (3,4-*trans*-4-[(terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi}piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 2) (80 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,5 ml) se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se

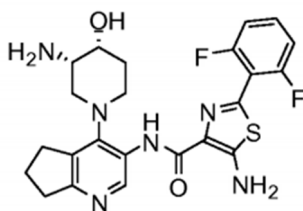
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar un producto intermedio en forma de polvo amarillo claro (69,8 mg). El intermedio se disolvió en AcOH (0,90 ml) y agua (0,10 ml). Se añadió polvo de hierro (51 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con ac. NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₂₄H₄₃N₄O₃Si (M+H)⁺: *m/z* = 463,3. Encontrado: 463,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3R, 4R).

Paso 3: 5-Amino-N-{4-[3,4-*trans*-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)

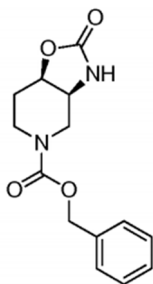
Una mezcla que contiene 1-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-3,4-*trans*-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo] de *tert*-butilo oxipiperidina-3-ilo]carbamato (enantiómero 2) (0,010 g, 0,022 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,0085 g, 0,024 mmol), HATU (0,033 g, 0,086 mmol), DMF (0,15 ml) y DIPEA (0,011 g, 0,088 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaOH. El extracto orgánico se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el intermedio (8 mg), que se trató con HCl en dioxano (4,0 M; 2,5 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con ac. NH₄OH, y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) a proporcionar el compuesto del título. LCMS *calc.* para C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 487,2. Encontrado: 487,1. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,61 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H) ppm. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3R, 4R).

Ejemplo 26

5-Amino-N-{4-[3,4-*cis*-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 1)

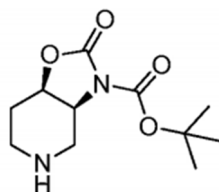


Paso 1: bencilo 3,7-*cis*-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-5(4H)-carboxilato (enantiómero 1)



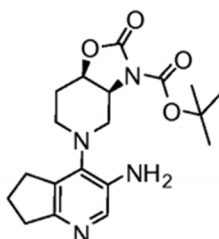
Bencilo 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (enantiómero 1) (0,50 g, 1,4 mmol) obtenido de la separación quiral (Ejemplo 24, paso 3, pico 1) se mezcló con DCM (12 ml), trietilamina (0,30 ml, 2,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,21 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se inactivó con ac. NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el intermedio de mesilato. El mesilato se mezcló luego con piridina (10 ml) y se calentó a 120°C durante 2 h. Después de concentrar al vacío, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₁₄H₁₇N₂O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 277,1. Encontrado: 277,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3aS, 7aR).

Paso 2: *tert*-butilo 3,7-*cis*-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-3(2H)-carboxilato (enantiómero 1)



Bencilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato (enantiómero 1) (0,35 g, 1,3 mmol) se disolvió en DCM (6,0 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol), DMAP (0,016 g, 0,13 mmol) y di-*tert*-butilo dicarbonato (0,31 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-80% en hexanos) para dar un intermedio. El intermedio se mezcló con EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml), y una mezcla de Pd al 10% sobre carbono (0,20 g). La mezcla resultante se hidrogenó a 25 psi durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración al vacío. El filtrado transparente se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para $C_{11}H_{19}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 243,1. Encontrado: 243,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3aS, 7aR).

Paso 3: *tert*-butilo 3,7-cis-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (enantiómero 1)



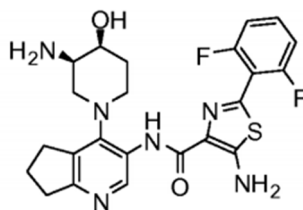
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (40 mg, 0,20 mmol), *tert*-butilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (58 mg, 0,24 mmol) (enantiómero 1) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20-80% en hexanos) para dar un intermedio como un polvo amarillo (31 mg). El intermedio se disolvió en AcOH (0,90 ml, 16 mmol) y agua (0,10 ml). Se añadió polvo de hierro (51 mg, 0,91 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con ac. $NaHCO_3$. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para $C_{19}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 375,2. Encontrado: 375,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3aS, 7aR).

Paso 4: 5-Amino-N-{4-[3,4-cis-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 1)

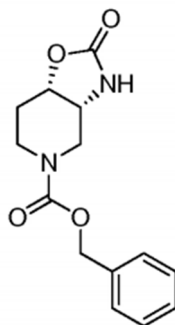
Una mezcla que contiene de *tert*-butilo 3,7-cis-5-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (0,010 g, 0,027 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,010 g, 0,029 mmol), HATU (0,041 g, 0,11 mmol), DMF (0,15 ml) y DIPEA (0,014 g, 0,11 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. NaOH El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar un intermedio (7 mg). El intermedio se disolvió en MeOH (0,38 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,050 g, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 minutos, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,50 ml, 6,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con ac. NH_4OH . El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μ m 30 $\times$ 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título. LCMS *calc.* para $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 487,2. Encontrado: 487,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3S, 4R).

Ejemplo 27

5-amino-N-{4-[3,4-cis-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)

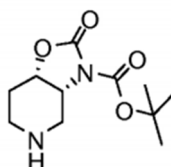


Paso 1: bencilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato (enantiómero 2)



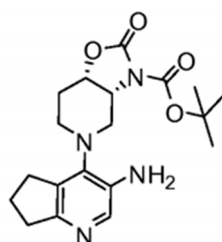
Bencilo 3,4-*trans*-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (0,50 g, 1,4 mmol) (enantiómero 2) obtenido de la separación quiral (Ejemplo 24, paso 3, pico 2) se mezcló con DCM (12 ml), trietilamina (0,30 ml, 2,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,21 g, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con ac. NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un mesilato intermedio. El mesilato se mezcló luego con piridina (10 ml, 100 mmol) y se calentó a 120°C durante 2 h, luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₁₄H₁₇N₂O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 277,1. Encontrado: 277,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3aR, 7aS).

Paso 2: *tert*-butilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (enantiómero 2)



Una mezcla que contiene bencilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato (0,32 g, 1,2 mmol) (enantiómero 2), DCM (10 ml), trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol), DMAP (0,014 g) y di-*tert*-butilo dicarbonato (0,28 g, 1,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-80% en hexanos) para dar un intermedio. El intermedio se mezcló con EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml), y un 10% de Pd en carbono (0,20 g). La mezcla resultante se hidrogenó a 25 psi durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración al vacío. El filtrado transparente se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₁₁H₁₉N₂O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 243,1. Encontrado: 243,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3aR, 7aS).

Paso 3: *tert*-butilo 3,7-cis-5-(3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridina-3(2H)-carboxilato (enantiómero 2)



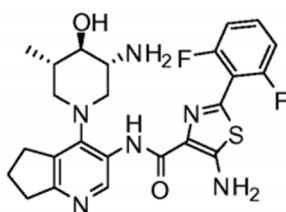
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (40 mg, 0,20 mmol), *tert*-butilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-3(2*H*)-carboxilato (58 mg, 0,24 mmol) (enantiómero 2) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-80% de EtOAc/hexanos) para dar un intermedio como un polvo amarillo claro. El intermedio se disolvió en AcOH (0,90 ml, 16 mmol) y agua (0,10 ml), y se añadió polvo de hierro (51 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con ac. NaHCO₃. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₁₉H₂₇N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 375,2. Encontrado: 375,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3*aR*, 7*aS*).

Paso 4: 5-Amino-N-{4-[3,4-cis-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)

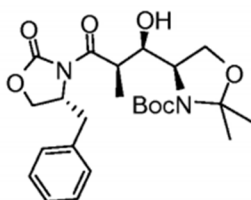
Una mezcla que contiene *tert*-butilo 3,7-cis-5-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-3(2*H*)-carboxilato (enantiómero 2) (0,010 g, 0,027 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,010 g, 0,029 mmol), HATU (0,041 g, 0,11 mmol), DMF (0,15 ml) y DIPEA (0,014 g, 0,11 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaOH. El extracto orgánico se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos) para dar un intermedio (7 mg). El intermedio se disolvió en MeOH (0,38 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,050 g, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 minutos, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,50 ml, 6,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con ac. NH₄OH y luego se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) a producir el compuesto del título. LCMS *calc.* para C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 487,2. Encontrado: 487,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3*S*, 4*R*).

Ejemplo 28

5-Amino-N-{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

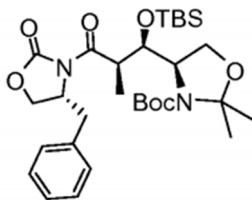


Paso 1. *tert*-butilo (4*R*)-4-[(1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-1-hidroxi-2-metilo-3-oxopropilo]-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



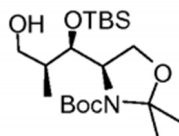
A una solución de (*R*)-3-(1-oxopropilo)-4-bencilo-2-oxazolidinona (Aldrich, 2,0 g, 8,6 mmol) en DCM (60 ml) a -40°C, una solución de TiCl₄ 4 en DCM (1,0 M, 10,0 mL, 10,0 mmol) fue agregado. La mezcla se agitó a -40°C durante 10 minutos, luego se añadió DIPEA (3,7 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 20 min. Luego se añadió gota a gota una solución de *tert*-butilo (4*R*)-4-formilo-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (Aldrich, 2,0 g, 8,7 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de un NH₄Cl ac. saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como el producto principal (5: 2) con un rendimiento del 87% (3,44 g). LCMS *calc.* para C₂₄H₃₄N₂NaO₇ (M+Na)⁺: *m/z* = 485,2; encontrado 485,1.

Paso 2. *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-2-metilo-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



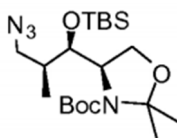
A una solución de *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-1-hidroxi-2-metilo-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (2,0 g, 4,3 mmol) en DCM (40 ml) a -40°C, 2,6-lutidina (0,90 ml, 7,8 mmol) se añadió, seguido de trifluorometanosulfonato de *terc-butilo*(dimetilo)sililo (1,4 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a -40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada. NaHCO₃ y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (2,2 g, 88%). LCMS *calc.* para C₃₀H₄₉N₂O₇Si (M+H)⁺: *m/z* = 577,3; encontrado 577,3.

Paso 3. *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-3-hidroxi-2-metilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



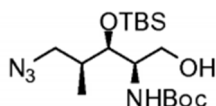
Se añadió LiBH₄ (0,25 g, 11 mmol) a una mezcla de *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-2-metilo-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (2,2 g, 3,8 mmol) y EtOH (0,67 ml, 11 mmol) en THF (40 ml) a -30°C. La mezcla se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con éter y se añadió 1N NaOH. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,2 g, 78%). LCMS *calc.* para C₁₅H₃₄NO₃Si (M+H-Boc)⁺: *m/z* = 304,2; encontrado 304,2.

Paso 4. *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-3-azido-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-2-metilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



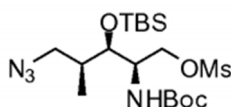
A una mezcla de *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-3-hidroxi-2-metilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,2 g, 3,0 mmol), DIAD (1,2 mL, 5,9 mmol) y PPh₃ (1,6 g, 5,9 mmol) en THF (20 mL), azida difenilfosfónica (1,3 mL, 5,9 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,09 g, 86%). LCMS *calc.* para C₁₅H₃₃N₄O₂Si (M+H-Boc)⁺: *m/z* = 329,2; encontrado 329,2.

Paso 5. *terc-butilo* [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-1-(hidroximetilo)-3-metilbutil]carbamato



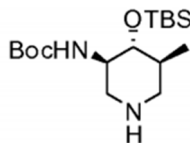
A una solución de *tert*-butilo (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-3-azido-1-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi])-2-metilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,09 g, 2,6 mmol) en EtOH (15 ml), piridinio *p*-toluenosulfonato (1,3 g, 5,2 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió DIPEA (0,67 ml, 3,8 mmol) seguido de di-*tert*-butilo dicarbonato (0,67 g, 3,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,56 g, 56%). LCMS *calc.* para C₁₂H₂₉N₄O₂Si (M+H-Boc)⁺: *m/z* = 289,2; encontrado 289,2.

Paso 6. (2*R*,3*R*,4*S*)-5-Azido-2-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-3-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-4-metilpentilo metanosulfonato



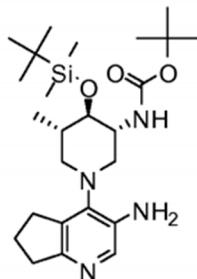
A una solución de *tert*-butilo [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-1-(hidroximetilo)-3-metilbutilo]carbamat (0,56 g, 1,4 mmol) en piridina (7,3 ml) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,9 mmol) seguido de DMAP (0,04 g, 0,3 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada NaHCO₃ y salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,59 g, 88%). LCMS *calc.* para C₁₃H₃₁N₄O₄SSi (M+H-Boc)⁺: *m/z* = 367,2; encontrado 367,2.

Paso 7. *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamat



Una solución de (2*R*,3*R*,4*S*)-5-azido-2-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-3-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-4-metilpentilo metanosulfonato (0,59 g, 1,3 mmol) en MeOH (10 ml) se desoxigenó con N₂ durante 20 min. Se añadió DIPEA (0,55 ml, 3,2 mmol), seguido de 10% en peso de Pd sobre carbono (0,1 g, 0,1 mmol). La mezcla se hidrogenó a 1 atm. durante 2 h, y luego se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,43 g, 98%). LCMS *calc.* para C₁₇H₃₇N₂O₃Si (M+H)⁺: *m/z* = 345,3; encontrado 345,2. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,35 (s ancho, 1H), 3,32 (dt, *J* = 13,1, 6,3 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,94 (ddd, *J* = 13,1, 4,1, 1,5 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J* = 12,6, 10,5 Hz, 1H), 2,24 (dd, *J* = 13,1, 10,9 Hz, 1H), 1,76 (bs, 1H), 1,55 (tdd, *J* = 8,9, 6,7, 4,2 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (d, *J* = 10,3 Hz, 6H) ppm.

Paso 8: *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamat



Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (40 mg, 0,20 mmol), *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamat (83 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20-80% en hexanos) para dar un intermedio como un polvo amarillo (43 mg). El intermedio se disolvió en EtOH (1,0 ml) y agua (0,10 ml). Polvo de hierro

(51 mg, 0,91 mmol) y NH_4Cl (54 mg, 1,0 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h.

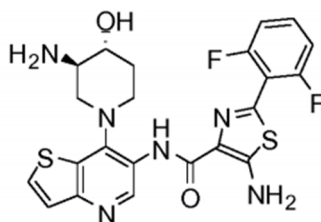
El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y DCM. Después de la filtración al vacío, el filtrado transparente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo secundario. LCMS *calc.* para $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 477,3$. Encontrado: 477,1.

Paso 9: 5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

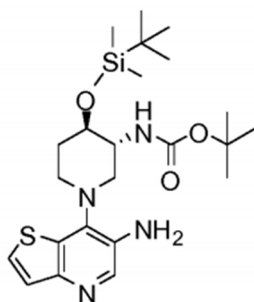
Una mezcla que contiene *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,020 g, 0,042 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,016 g, 0,046 mmol), HATU (0,064 g, 0,17 mmol), DMF (0,29 ml) y DIPEA (0,022 g, 0,17 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaOH. El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar un intermedio (8 mg). El intermedio se trató con HCl en dioxano (4,0 M; 4,8 ml, 19 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con solución de NH_4OH y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 μm de XBridge™ de 30 x 10mm, velocidad de flujo de 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH_4OH) para dar el compuesto del título. LCMS *calc.* para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 501,2$. Encontrado: 501,1.

Ejemplo de referencia 29

5-amino-N-{7-[3,4-*trans*-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)



Paso 1: *tert*-butilo (1-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)-3,4-*trans*-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 2)

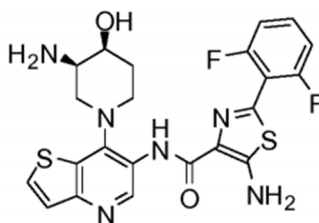


Una mezcla de 7-cloro-6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina (Ejemplo 5, Paso 2, 43 mg, 0,20 mmol), *tert*-butilo ((3*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 2) (Ejemplo 25, paso 1, 80 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20-40% en hexanos) para dar un producto intermedio como polvo amarillo claro. El intermedio se disolvió en AcOH (0,90 ml, 16 mmol) y agua (0,10 ml). Se añadió polvo de hierro (51 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con ac. NaHCO_3 . El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 479,2$. Encontrado: 479,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3*R*,4*R*).

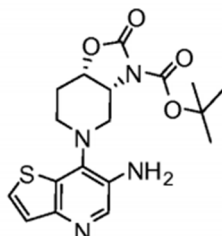
Paso 2: 5-Amino-N-{7-[3,4-*trans*-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-

tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)

Una mezcla que contiene *tert*-butilo ((3*R*,4*R*)-1-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]piperidina-3-ilo)carbamato (enantiómero 2) (0,010 g, 0,022 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,0085 g, 0,024 mmol), HATU (0,033 g, 0,086 mmol), DMF (0,15 ml) y DIPEA (0,011 g, 0,088 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaOH. El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar un intermedio (8 mg). El intermedio se trató con HCl en dioxano (4,0 M; 2,5 ml, 10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con ac. NH₄OH, y purificado por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título. LCMS *calc.* para C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S₂ (M+H)⁺: *m/z* = 503,1. Encontrado: 503,1. La estereoquímica se asignó tentativamente como (3*R*,4*R*).

Ejemplo de referencia 30**5-amino-N-{7-[3,4-cis-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)**

Paso 1: *tert*-butilo 3,7-cis-5-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-3(2*H*)-carboxilato (enantiómero 2)



Una mezcla de 7-cloro-6-nitrotieno[3,2-*b*]piridina (43,2 mg, 0,201 mmol), *tert*-butilo 3,7-cis-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-3(2*H*)-carboxilato (enantiómero 2) (Ejemplo 27 Paso 2, 58 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmol) en alcohol isopropílico (0,50 ml) se agitó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-80% en hexanos) para dar un producto intermedio en forma de polvo amarillo claro (81 mg). El intermedio se disolvió en AcOH (0,90 ml, 16 mmol) y agua (0,10 ml). Se añadió polvo de hierro (51 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc, luego se neutralizó con ac. NaHCO₃. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS *calc.* para C₁₈H₂₃N₄O₄S (M+H)⁺: *m/z* = 391,1. Encontrado: 391,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3*aR*, 7*aS*).

Paso 2: 5-Amino-N-{7-[(3*R*,4*S*)-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]tieno[3,2-*b*]piridina-6-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida (enantiómero 2)

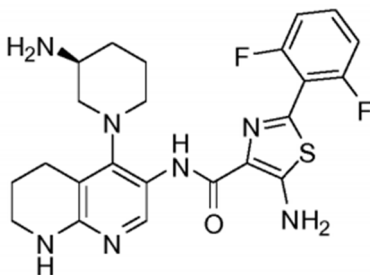
Una mezcla que contiene *tert*-butilo (3*aR*, 7*aS*)-5-(6-aminotieno[3,2-*b*]piridina-7-ilo)-2-oxohexahidro[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridina-3(2*H*)-carboxilato (enantiómero 2) (0,010 g, 0,027 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Se agitaron 0,010 g, 0,029 mmol), HATU (0,041 g, 0,11 mmol), DMF (0,15 ml) y DIPEA (0,014 g, 0,11 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaOH. El extracto orgánico combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar un intermedio (8 mg).

El intermedio se disolvió en MeOH (0,38 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,050 g, 0,15 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 minutos, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (0,50 ml, 6,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a

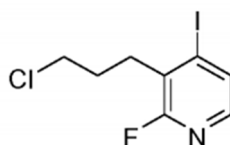
presión reducida, y el residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó con solución de NH_4OH y luego se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ X18 de 30 μm CX de 5 μm , velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH_4OH) para dar el compuesto del título. LCMS *calc.* para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 503,1. Encontrado: 503,1. La estereoquímica del producto se asignó tentativamente como (3*R*,4*S*).

Ejemplo de referencia 31

5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

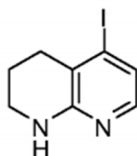


Paso 1. 3-(3-cloropropilo)-2-fluoro-4-yodopiridina



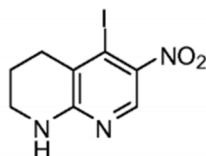
Se añadió diisopropilamida de litio en THF (2,0 M; 12 ml, 24 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-3-yodopiridina (Alfa Aesar, 5,0 g, 22 mmol) en THF (50 ml) a -78°C . La solución se agitó a -78°C durante 1 h, luego se añadió gota a gota una solución de 1-cloro-3-yodo-propano (5,0 g, 24 mmol) en 15 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (6,2 g, 92%). LCMS *calc.* para $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClFIN}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 299,9. Encontrado: 300,1.

Paso 2. 5-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



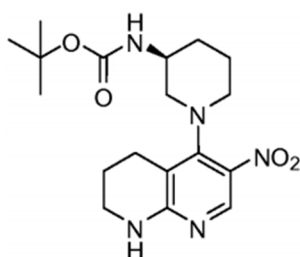
Una mezcla de 3-(3-cloropropilo)-2-fluoro-4-yodopiridina (5,0 g, 17 mmol), NH_4OH (100 mL, 800 mmol), acetato de amonio (18 g, 230 mmol), yoduro de potasio (5,5 g, 33 mmol), carbonato de potasio (12 g, 87 mmol) y DMF (26 ml) se calentaron a 60°C durante 8 h. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron con MgSO_4 , a continuación se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (3,0 g, 69% de rendimiento). LCMS *calc.* para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 261,0; Encontrado: 261,1.

Paso 3. 5-yodo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina



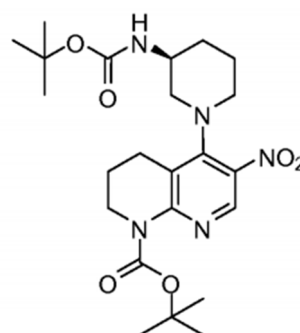
Se añadió ácido nítrico fumante (0,5 ml, 10 mmol) a una mezcla de 5-yodo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (1,0 g, 3,8 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua con hielo y se neutralizó con 3 M ac. NaOH. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del subtítulo (0,50 g, 43%). LCMS *calc.* para $C_8H_9IN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 306,0; Encontrado: 306,1.

Paso 4. *tert*-butilo [(3*S*)-1-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



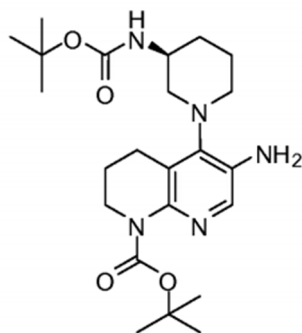
Una mezcla de 5-yodo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (0,50 g, 1,6 mmol), *tert*-butilo (3*S*)-piperidina-3-ilcarbamato (0,39 g, 2,0 mmol), DIPEA (0,64 g, 5,0 mmol) y 1-butanol (6 ml) se calentaron a 140°C durante 14 h, luego se dejaron enfriar. El disolvente se eliminó a presión reducida, luego el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución ac. de Na_2CO_3 . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con EtOAc del 10 al 90% en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,55 g, 89%). LCMS *calc.* para $C_{18}H_{28}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 378,2; Encontrado: 378,1.

Paso 5. *tert*-butilo 5-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6-nitro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxilato



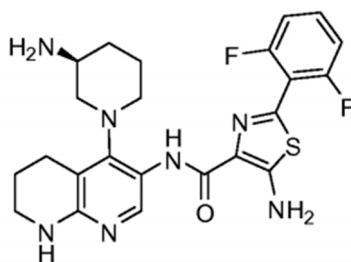
Una mezcla de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,55 g, 1,4 mmol), di-*tert*-butilo dicarbonato (0,35 g, 1,6 mmol), DMAP (0,18 g, 1,4 mmol) y MeCN (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con EtOAc al 20-100% en hexanos, para dar 0,60 g (86%) del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. LCMS *calc.* para $C_{23}H_{36}N_5O_6$ (M+H)⁺: m/z = 478,3; Encontrado: 478,1.

Paso 6. *tert*-butilo 6-amino-5-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxilato



Se añadió polvo de hierro (0,26 g, 4,6 mmol) a una mezcla que contiene *tert*-butilo 5-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6-nitro-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxilato (0,60 g, 1,2 mmol), AcOH (9 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se neutralizó con solución acuosa saturada NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (0,51 g, 90%). LCMS *calc.* para C₂₃H₃₈N₅O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 448,3; Encontrado: 448,1.

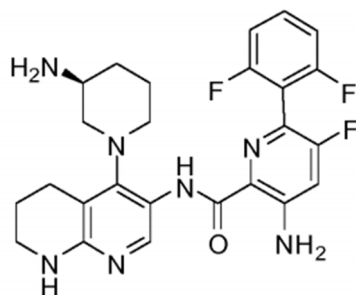
Paso 7. 5-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de *tert*-butilo 6-amino-5-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2*H*)-carboxilato (0,049 g, 0,11 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,039 g, 0,11 mmol) y HATU (0,063 g, 0,16 mmol) en DMF (2 ml), y DIPEA (0,021 g, 0,16 mmol) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaHCO₃, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se concentró y el residuo resultante se purificó por LC-MS preparativa (XBridge™ columna preparativa C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de TFA) para dar un intermedio protegido con Boc, LCMS (M+1): 786,1. El intermedio se trató con TFA al 50% en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 μm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 10%). LCMS *calc.* para C₂₃H₂₆F₂N₇OS (M+H)⁺: *m/z* = 486,2; Encontrado: 486,1. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,28 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,63 (br s, 1H), 3,35-3,65 (m, 5H), 3,20 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 3H), 1,42 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 32

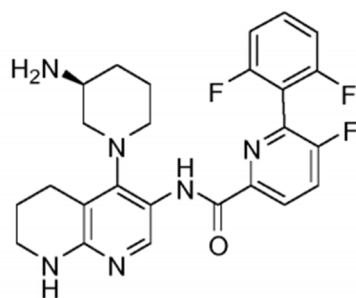
3-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Una mezcla que contiene *tert*-butilo 6-amino-5-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato (0,030 g, 0,067 mmol), 3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (0,022 g, 0,060 mmol), HATU (0,04 g, 0,1 mmol), DMF (2 ml) y DIPEA (0,021 g, 0,16 mmol) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaHCO₃, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1%) para dar un Boc intermedio protegido, LCMS (M+H): 798,1. El intermedio se trató con TFA al 50% en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 13%). LCMS calc. para C₂₅H₂₇F₃N₇O (M+H)⁺: *m/z* = 498,2; Encontrado: 498,2. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (br s, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,80 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 33

N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

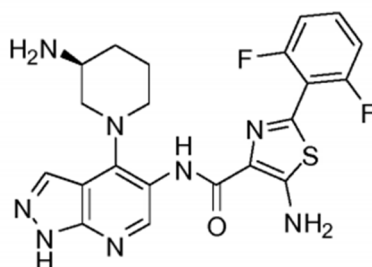


Una mezcla que contiene *tert*-butilo 6-amino-5-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato (0,049 g, 0,11 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (0,028 g, 0,11 mmol) y HATU (0,063 g, 0,16 mmol) DIPEA (0,021 g, 0,16 mmol) y DMF (2 ml), se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaHCO₃, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1%) para dar un Boc intermedio protegido, LCMS (M+H): 782,1. El intermedio se trató con TFA al 50% en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 10%). LCMS calc. para C₂₅H₂₆F₃N₆O (M+H)⁺: *m/z* = 483,2; Encontrado: 483,1. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,23 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,23 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (br s, 4H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,90-3,10 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,29 (m, 1H) ppm.

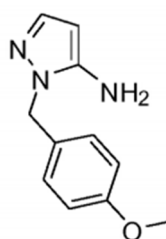
Ejemplo de referencia 34

5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-

carboxamida

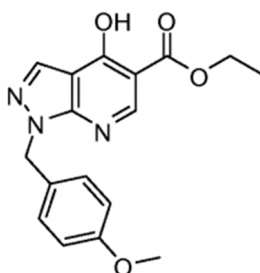


Paso 1. 1-(4-metoxibencilo)-H-pirazol-5-amina



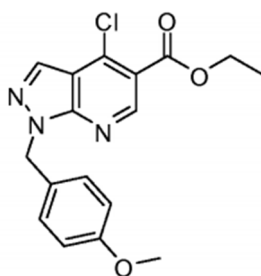
Se añadió hidrazina (10 ml, 320 mmol) durante 10 minutos a una solución agitada vigorosamente de 2-propenonitrilo (22,3 ml, 339 mmol) en EtOH (100 ml), que se enfrió en un baño de agua con hielo por debajo de 20°C. Después de agitar durante 20 h, la mezcla de reacción se enfrió en se añadió lentamente un baño de agua con hielo y 4-metoxibenzaldehído (41,1 ml, 338 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en alcohol isopropílico (100 ml). Se añadió NaOH (7 g, 200 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120°C durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo luego con EtOAc adicional. El extracto orgánico combinado se lavó con 1 M HCl. Las capas de HCl se combinaron y el pH se ajustó a 14 usando NaOH. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Las capas de DCM se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 21 g del compuesto del subtítulo (30%). LCMS calc. para C₁₁H₁₄N₃O (M+H)⁺: *m/z* = 204,1; Encontrado: 204,2.

Paso 2. Etilo 4-hidroxi-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato



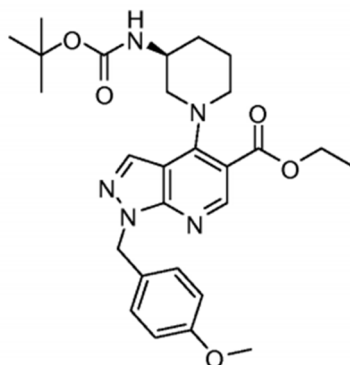
Una mezcla de 1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazol-5-amina (3 g, 10 mmol) y (etoximetileno)ácido propanodioico, éster dietílico (3,8 g, 18 mmol) se calentó a 120°C durante 1,5 h, luego se dejó enfriar. Después de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó con CombiFlash® eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos para dar un intermedio, LCMS (M+H): 374,1. El intermedio se disolvió en difenilo éter (5 ml). La solución resultante se calentó a 240°C en un reactor de microondas durante 1 h 20 min. Después de enfriar, el sólido colapsado se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar 4,0 g (80%) del compuesto del subtítulo. LCMS calc. para C₁₇H₁₈N₃O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 328,1; Encontrado: 328,1.

Paso 3. Etilo 4-cloro-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato



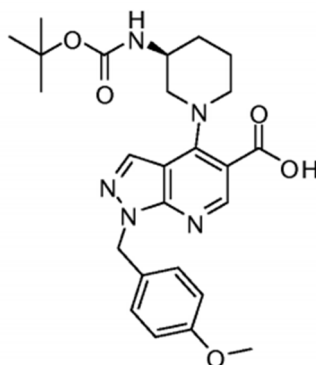
A una solución de etilo 1-(4-metoxibencilo)-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato (4,0 g, 13 mmol) en 1,2-dicloroetano (9,8 ml) se añadió POCl₃ (2,4 ml, 26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 3 h. Después de enfriar, los más volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución ac. de Na₂CO₃. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con EtOAc del 10 al 60% en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (3,9 g, 95%). LCMS calc. para C₁₇H₁₇ClN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 346,1; Encontrado: 346,1.

Paso 4. Etilo 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato



Una mezcla de 4-cloro-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,3 mmol), terc-butilo (3S)-piperidina-3-El ilcarbamato (1,0 g, 5,0 mmol) y DIPEA (0,84 g, 6,5 mmol) en 1-butanol (10 ml) se calentó a 140°C durante 14 h, luego se dejó enfriar. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con ac. NaHCO₃. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con EtOAc al 20-100% en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (1,9 g, 86%). LCMS calc. para C₂₇H₃₆N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 510,3; Encontrado: 510,2.

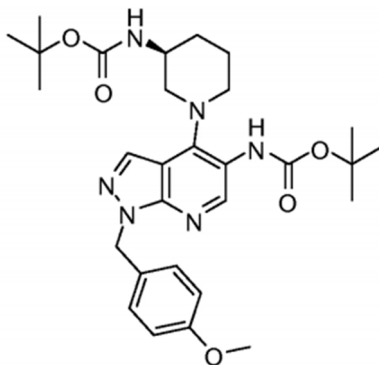
Paso 5. 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ácido carboxílico



Se añadieron agua (5 ml) e hidróxido de litio (1,5 g, 63 mmol) a una solución de 4-[(3S)-3-[(terc-

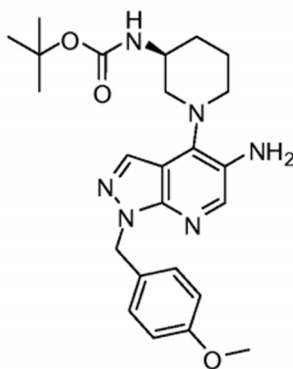
butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato (1,9 g, 3,7 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml). La mezcla se calentó a 50°C con agitación durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con 2N HCl y se extrajo dos veces con EtOAc. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (1,6 g (89%) LCMS calculada para C₂₅H₃₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 482,2; Encontrado: 482,1.

Paso 6. *terc-butilo* {(3S)-1-[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de 4-[(3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ácido carboxílico (1,0 g, 2,1 mmol), azida difenilfosfónica (0,58 ml, 2,7 mmol) y DIPEA (0,72 ml, 4,2 mmol) en alcohol *terc*-butilico (20 ml) calentado a reflujo durante una noche. La solución se evaporó luego a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con 1 M ac. NaOH y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con EtOAc/hexanos del 0 al 50%, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón (0,50 g, 44%). LCMS calc. para C₂₉H₄₁N₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 553,3; Encontrado: 553,2.

Paso 7. *terc-butilo* {(3S)-1-[5-amino-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de *terc*-butilo {(3S)-1-[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (0,50 g, 0,90 mmol) y HCl en dioxano (4,0 M; 10 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se evaporó luego a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (10 ml) y se añadieron di-*terc*-butilo dicarbonato (0,20 g, 0,92 mmol) en THF (5 ml) y trietilamina (0,37 g, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc y la solución resultante se lavó con ac. NaHCO₃ y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash®, eluyendo con EtOAc del 20 al 100% en hexanos, para dar 0,30 g (73%) del compuesto del subtítulo. LCMS calc. para C₂₄H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 453,3; Encontrado: 453,1.

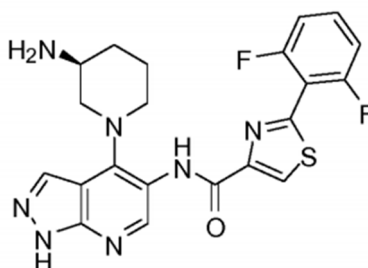
Paso 8. 5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Una mezcla que contiene *terc*-butilo {(3S)-1-[5-amino-1-(4-metoxibencilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-ilo]piperidina-3-

ilo}carbamato (0,050 g, 0,11 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,043 g, 0,12 mmol), HATU (0,063 g, 0,16 mmol), DIPEA (0,021 g, 0,16 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a 50°C durante 2 h, luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la solución resultante se lavó con ac. NaHCO₃, agua y salmuera, luego se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1%) para dar un Boc-intermedio protegido (15 mg), LCMS (M+H): 791,1. El intermedio se trató con TFA al 50% en DCM (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 10%). LCMS calc. para C₂₁H₂₁F₂N₈OS (M+H)⁺: *m/z* = 471,1; Encontrado: 471,1.

Ejemplo de referencia 35

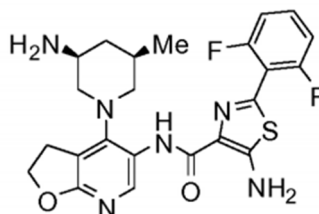
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



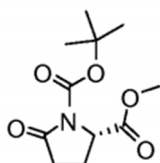
Una mezcla que contiene *tert*-butilo {(3*S*)-1-[5-amino-1-(4-metoxibencilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (0,050 g, 0,11 mmol), 2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (0,029 g, 0,12 mmol), HATU (0,063 g, 0,16 mmol), DIPEA (0,021 g, 0,16 mmol) y DMF (2 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la solución resultante se lavó con ac. NaHCO₃, agua y salmuera, luego se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1%) para dar un Boc intermedio protegido (10 mg), LCMS (M+H): 676,1. El intermedio se trató con TFA (2 ml) y se agitó a 50°C durante 2 h. El disolvente se evaporó luego a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 5 µm 30 × 10 mm OBD™, velocidad de flujo 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 10%). LCMS calc. para C₂₁H₂₀F₂N₇OS (M+H)⁺: *m/z* = 456,1; Encontrado: 456,1. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,14 (m, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 36

5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

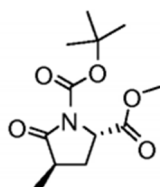


Paso 1. 1-*tert*-butilo 2-metilo (2*S*)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato



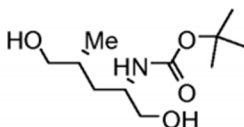
Se añadió cloruro de tionilo (5,6 ml, 77 mmol) gota a gota durante 10 minutos. a una solución de (2S)-5-oxopirrolidina-2-ácido carboxílico (Aldrich, 5,0 g, 39 mmol) en MeOH (30,0 mL) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (25 ml). Después de la adición lenta de trietilamina (5,4 ml, 39 mmol), la mezcla se filtró. Se añadió DMAP (0,48 g, 3,9 mmol) al filtrado, seguido de di-*tert*-butilo dicarbonato (8,4 g, 39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente 1 N HCl (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (8,08 g, 86%). LCMS calc. para C₁₁H₁₇NNaO₅ (M+Na)⁺: *m/z* = 266,1; encontrado 266,1.

Paso 2. 1-tert-butilo 2-metilo (2S, 4R)-4-metilo-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato



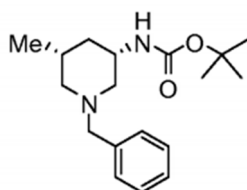
Este compuesto se prepara según lo descrito por Gu et al, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3203-3205. Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio en THF (1,0 M; 8,47 ml, 8,47 mmol) durante 30 min. a una solución de 1-*tert*-butilo 2-metilo (2S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (2,0 g, 8,2 mmol) en THF (20 mL) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Luego se añadió yoduro de metilo (1,30 ml, 20,9 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de AcOH (1,00 ml, 17,6 mmol), y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo (0,47 g, 22%). LCMS calc. para C₁₂H₁₉NNaO₅ (M+Na)⁺: *m/z* = 280,1; encontrado 280,1. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,57 (1H, dd, *J* = 1,6 y 9,6 Hz), 3,77 (3H, s), 2,68 (1H, m), 2,27 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,21 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

Paso 3. tert-butilo [(1S,3R)-4-hidroxi-1-(hidroximetilo)-3-metilbutilo]carbamato



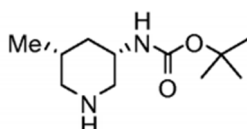
A una solución de 1-*tert*-butilo 2-metilo (2S,4R)-4-metilo-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (0,47 g, 1,8 mmol) en THF (4,0 mL) a -10°C., NaBH₄ (0,207 g, 5,48 mmol) seguido por EtOH (1,0 ml). Después de agitar a -10°C durante 1 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Después se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (30 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto resultante (0,39 g, 92%) se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₁H₂₄NO₄ (M+H)⁺: *m/z* = 234,2; no encontró ionización.

Paso 4. tert-butilo [(3S,5R)-1-bencilo-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato



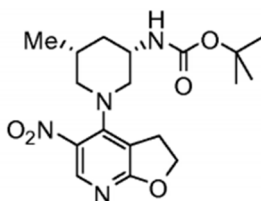
Se añadió trietilamina (0,932 ml, 6,69 mmol) a una solución de *tert*-butilo [(1*S*,3*R*)-4-hidroxi-1-(hidroximetilo)-3-metilbutilo]carbamato (0,39 g, 1,7 mmol) en DCM (7,5 mL) a 0°C. Luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,388 mL, 5,01 mmol) gota a gota a la solución resultante. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada NaHCO₃ (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se añadió bencilamina (3,65 ml, 33,4 mmol) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución acuosa al 10%. K₃PO₄ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,34 g, 67%). LCMS calc. para C₁₈H₂₉N₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 305,2; encontrado 305,2.

Paso 5. tert-butilo [(3S,5R)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato



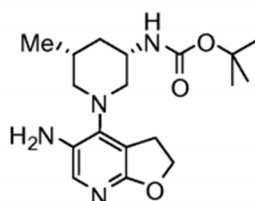
Se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (120 mg, 0,11 mmol) a una solución de *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-bencilo-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,34 g, 1,1 mmol) en MeOH (15,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 15 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH), y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se usó directamente en el residuo del siguiente paso sin purificación adicional (0,21 g, 88%). LCMS calc. para C₁₁H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 215,2; encontrado 215,2. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,33 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,94 (1H, dd, *J* = 3,6 y 12,8 Hz), 2,18-2,02 (3H, m), 1,60 (1H, m), 1,43 (9H, s), 0,85 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

*Paso 6. tert-butilo [(3S,5R)-5-metilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato*



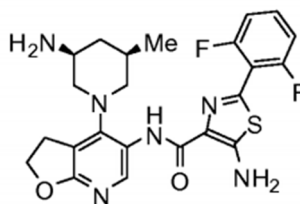
A un vial de microondas que contiene 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina (del Ejemplo 9, paso 3) (47,8 mg, 0,164 mmol) y *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (33,7 mg, 0,157 mmol), se agregó EtOH (1,00 mL), seguido de DIPEA (41,5 mg, 0,321 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (44,5 mg, 75%). LCMS calc. para C₁₈H₂₇N₄O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 379,2; encontrado 379,2.

*Paso 7. tert-butilo [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato*



A una solución de *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (44,5 mg, 0,118 mmol) en MeOH (2,00 ml), se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (9,3 mg, 0,0087 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó luego (1 atm.) Durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una capa de tierra de diatomeas (eluida con MeOH). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un semisólido rojo (41,0 mg). El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₈H₂₉N₄O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 349,2; encontrado 349,2.

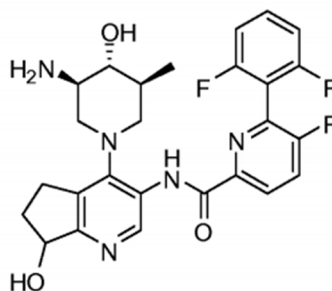
Paso 8. 5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



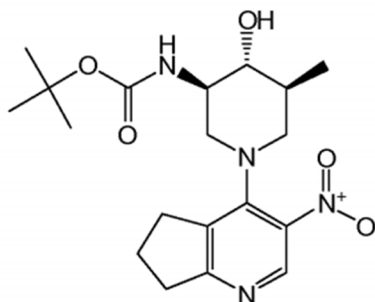
A una mezcla de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (Ejemplo 1, paso 6) (47,3 mg, 0,133 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (41,0 mg, 0,118 mmol) y HATU (142,3 mg, 0,3742 mmol), se añadió DMF (2,0 mL) seguido de DIPEA (115,8 mg, 0,8960 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (2,0 ml) al residuo seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,2 mg, 44%). LCMS calc. para C₂₃H₂₅F₂N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 487,2; encontrado 487,2.

Ejemplo 37

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

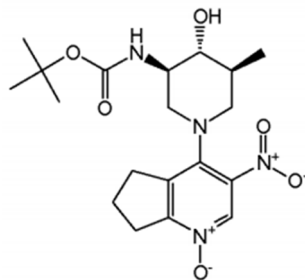


Paso 1: *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-metilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



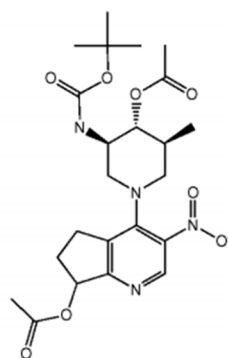
Una mezcla que contiene 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (410 mg, 2,1 mmol), *terc*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (240 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 4 mmol) en alcohol isopropílico (3,0 ml) se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® (eluyendo con 0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como polvo amarillo claro (200 mg, 50%). LCMS calc. para C₁₉H₂₉N₄O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 393,2. Encontrado: 393,2.

Paso 2: *terc*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-metilo-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



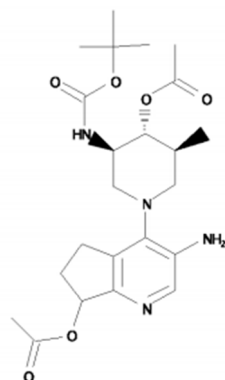
Se añadió lentamente *m*CPBA (0,420 g, 1,87 mmol) a una solución de *terc*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-metilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,200 g, 0,510 mmol) en DCM (3,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó luego con agua. Na₂S₂O₃, seguido de 1 M NaOH. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con MeOH al 0-30% en EtOAc) para dar el compuesto del subtítulo (90 mg, 43%) como un polvo naranja claro. LCMS calc. para C₁₉H₂₉N₄O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 409,2. Encontrado: 409,2.

Paso 3: 4-{(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(Acetiloxi)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo}-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



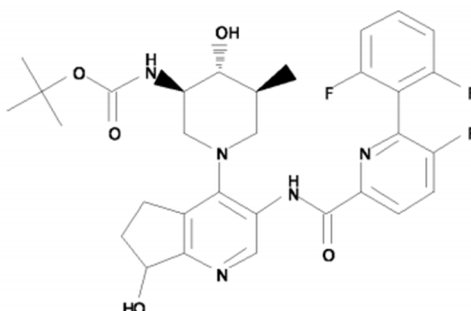
Se añadió Ac₂O (2,0 mL, 21 mmol) a *terc*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-5-metilo-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,090 g, 0,22 mmol) en un tubo que luego se selló. La mezcla de reacción se calentó en el tubo sellado con agitación en un baño de aceite a 90°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se añadieron cloruro de acetilo (0,10 ml) y DIPEA (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con EtOAc y ac. Na₂CO₃ y agitado a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo (86 mg, 79%) como un polvo marrón espumoso. LCMS calc. para C₂₃H₃₃N₄O₈ (M+1)⁺: *m/z* = 493,2. Encontrado: 493,2.

Paso 4: (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(Acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo]-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-4-ilo acetato



Una mezcla de 4-((3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetiloxi)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (0,086 g, 0,17 mmol), agua (0,10 mL), AcOH (3,0 mL) y polvo de hierro (0,200 g, 3,58 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. EtOAc (20 ml) y ac. Na₂CO₃ (10 ml) se añadieron al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, después se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (80 mg, 92%) como un polvo espumoso marrón. LCMS calc. para C₂₃H₃₅N₄O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 463,3. Encontrado: 463,3.

Paso 5: *terc-butilo* {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-((6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-4-ilo acetato (11 mg, 0,024 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (9,0 mg, 0,036 mmol), HATU (33 mg, 0,086 mmol), DMF (0,090 ml) y DIPEA (23 mg, 0,18 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 M NaOH (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más, y luego se concentró a presión reducida. Después de concentrar a presión reducida, la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. El extracto orgánico combinado se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante LCMS preparativa (método de pH = 10; columna preparativa OBD™ C18 de 5 μm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. LCMS calc. para C₃₁H₃₅F₃N₅O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 614,3. Encontrado: 614,2.

Paso 6: *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de *terc-butilo* {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-((6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato (6 mg, 0,01 mmol) y TFA en DCM (4,0 M; 2,0 ml, 8,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con MeOH (4 ml) y solución de NH₄OH (0,5 ml) y se filtró. El filtrado se purificó por LCMS preparativa (método pH = 10; columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 μm, 30 x 10 mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% de NH₄OH) para dar dos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,223 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 514,2; Encontrado: 514,2. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 10,47 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,38 (1H, dd, *J* = 8,5 y 4,0 Hz), 8,20

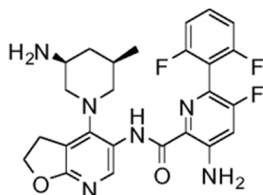
(1H, dd, $J = 8,5$ y $8,5$ Hz), 7,64 (1H, m), 7,29 (2H, dd, $J = 8,5$ y $8,5$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,84 (1H, m), 4,40 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,06 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,31 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,41 (1H, m), 0,71 (3H, d, $J = 6,5$ Hz) ppm.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,288 min., LCMS calc. para $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺: $m/z = 514,2$. Encontrado: 514,2. 1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 10,49 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,39 (1H, dd, $J = 8,5$ y $4,0$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 8,5$ y $8,5$ Hz), 7,65 (1H, m), 7,29 (2H, dd, $J = 8,5$ y $8,5$ Hz), 5,24 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,82 (1H, m), 4,39 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,06 (1H, m), 2,96 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,72 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,29 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,48 (1H, m), 1,41 (1H, m), 0,71 (3H, d, $J = 6,5$ Hz) ppm.

Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7R) y (7S) del compuesto del título.

Ejemplo de referencia 38

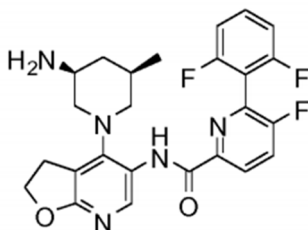
3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



A una mezcla de 3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (16,1 mg, 0,0437 mmol), *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (14,0 mg, 0,0402 mmol) y HATU (53,1 mg, 0,140 mmol), se añadió DMF (1,0 ml) seguido de DIPEA (70,1 μ l, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió DCM (2,0 ml), seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,9 mg, 29%). LCMS calc. para $C_{25}H_{26}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 499,2$; encontrado 499,2.

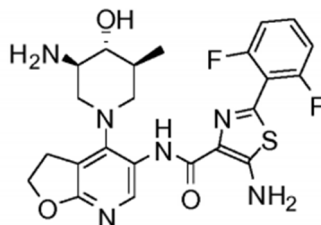
Ejemplo de referencia 39

N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

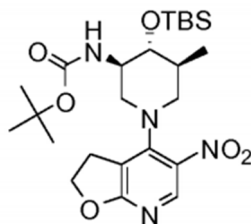


A una mezcla de 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (13,7 mg, 0,0541 mmol), *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (15,9 mg, 0,0456 mmol) y HATU (59,1 mg, 0,155 mmol), se agregó DMF (1,0 mL) seguido de DIPEA (70,1 μ l, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió DCM (2,0 ml) seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,5 mg, 38%). LCMS calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_5O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 484,2$; encontrado 484,2.

Ejemplo de referencia 40

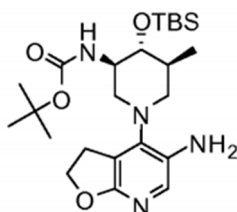
5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Paso 1. *terc-butilo* [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



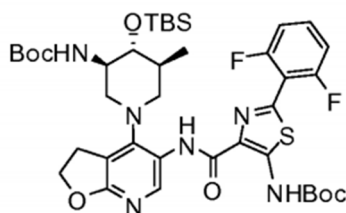
A una mezcla de 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina (110,4 mg, 0,3780 mmol) y *terc-butilo* ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (del Ejemplo 28, Paso 7, 100,0 mg, 0,2902 mmol) se añadió EtOH (2,0 mL) seguido de DIPEA (163,8 mg, 1,267 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (118,2 mg, 80%). LCMS calc. para C₂₄H₄₁N₄O₆Si (M+H)⁺: *m/z* = 509,3; encontrado 509,3.

Paso 2. *terc-butilo* ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-{[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato



A una mezcla de *terc-butilo* [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (73,4 mg, 0,144 mmol), polvo de hierro (89,0 mg, 1,59 mmol) y cloruro de amonio (151,4 mg, 2,830 mmol) se añadió EtOH (2,0 ml) seguido de agua (0,50 ml, 28 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se eluyó con una solución acuosa al 10% de K₃PO₄ (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto bruto del subtítulo (67,8 mg). El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₂₄H₄₃N₄O₄Si (M+H)⁺: *m/z* = 479,3; encontrado 479,3.

Paso 3. *terc-butilo* [4-{[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-{[*terc-butoxicarbonilo*]amino}-4-{[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilpiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo]aminocarbonilo)-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-5-ilo]carbamato



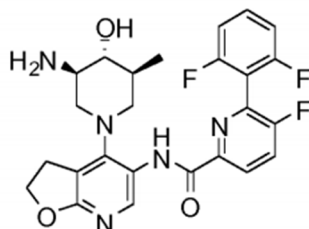
A una mezcla de *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (67,8 mg, 0,142 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (65,4 mg, 0,184 mmol) y HATU (168,1 mg, 0,4421 mmol) se añadió DMF (2,0 ml) seguido de DIPEA (144,5 mg, 1,118 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (29,2 mg, 25%). LCMS calc. para C₃₉H₅₅F₂N₆O₇SSi (M+H)⁺: *m/z* = 817,4; encontrado 817,3.

Paso 4. 5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

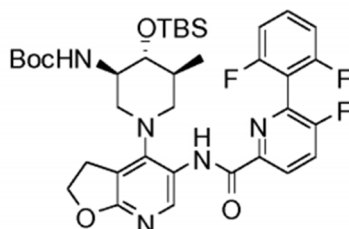
A una solución de *tert*-butilo [4-({[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo]aminocarbonilo)-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-5-ilo]carbamato (29,2 mg, 0,0357 mmol) en MeCN (2,0 ml) se añadió una solución de hexafluorosilicato de hidrógeno 1,7 M en agua (0,5 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución 14,8 M NH₄OH en agua (300 µL, 4,44 mmol), y se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,0 mg, 33%). LCMS calc. para C₂₃H₂₅F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 503,2; encontrado 503,2.

Ejemplo de referencia 41

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1. *tert*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-1-[5-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato



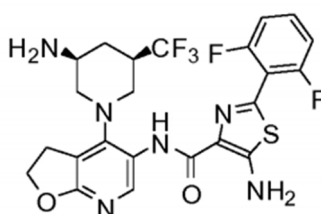
A una mezcla de 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (13,3 mg, 0,0525 mmol), *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (16,7 mg, 0,0349 mmol) y HATU (46,2 mg, 0,122 mmol) se añadió DMF (2,0 ml) seguido de DIPEA (70,0 L, 0,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (24,9 mg). LCMS calc. para C₃₆H₄₇F₃N₅O₅Si (M+H)⁺: *m/z* = 714,3; encontrado 714,3.

Paso 2. *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

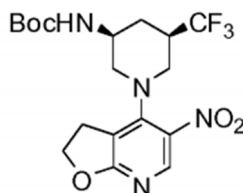
A una solución de *tert*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-1-[5-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo)}carbamato (24,9 mg, 0,0349 mmol) en MeCN (2,0 ml) se añadió una solución de hexafluorosilicato de dihidrógeno 1,7 M en agua (200 μ l, 0,340 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una 14,8 M NH_4 solución OH en agua (200 μ L, 2,96 mmol), y se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,8 mg, 16%). LCMS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 500,2; encontrado 500,1.

Ejemplo de referencia 42

5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

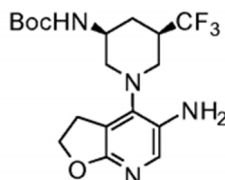


Paso 1. *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato



A una mezcla de 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina (238,2 mg, 0,8157 mmol) y *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (de MolBridge, 203,9 mg, 0,7600 mmol) se añadió EtOH (3,0 ml), seguido de DIPEA (539,5 mg, 4,174 mmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (227,1 mg, 69%). LCMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ (M+H)⁺: m/z = 433,2; encontrado 433,2.

Paso 2. *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato



A una mezcla de *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (227,1 mg, 0,5252 mmol), polvo de hierro (289,6 mg, 5,186 mmol) y cloruro de amonio (462,4 mg, 8,644 mmol) se añadió EtOH (5,0 ml) seguido de agua (2,5 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se eluyó con una solución acuosa al 10% de K_3PO_4 (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto bruto del subtítulo (211,5 mg). El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 403,2;

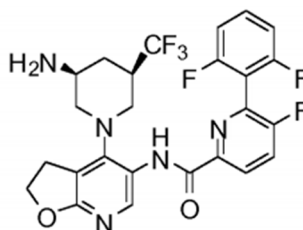
encontrado 403,2.

Paso 3. 5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

A una mezcla de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (58,2 mg, 0,163 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (55,3 mg, 0,137 mmol) y HATU (180,9 mg, 0,4758 mmol) se añadió DMF (2,0 ml) seguido de DIPEA (162,2 mg, 1,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió DCM (2,0 ml), seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,7 mg, 13%). LCMS calc. para C₂₃H₂₂F₅N₆O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 541,1; encontrado 541,1.

Ejemplo de referencia 43

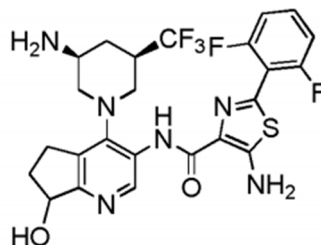
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



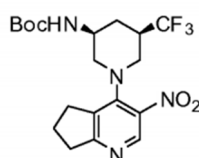
A una mezcla de 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (38,7 mg, 0,153 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (51,4 mg, 0,128 mmol) y HATU (178,7 mg, 0,4700 mmol) se añadió DMF (2,0 ml) seguido de DIPEA (159,5 mg, 1,234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió DCM (2,0 ml), seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13,5 mg, 20%). LCMS calc. para C₂₅H₂₂F₆N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 538,2; encontrado 538,2.

Ejemplo 44

5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

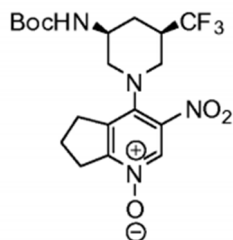


Paso 1. *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato



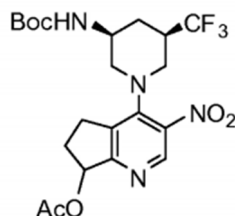
A una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (144,2 mg, 0,7260 mmol) y *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (de MolBridge, 179,9 mg, 0,6706 mmol) se añadió 1-butanol (3,0 ml) seguido de DIPEA (493,7 mg, 3,820 mmol). La mezcla se agitó a 150°C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (179,2 mg, 62%). LCMS calc. para C₁₉H₂₆F₃N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 431,2; encontrado 431,2.

Paso 2. *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato



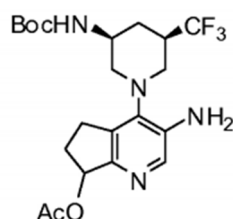
A una mezcla de *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (179,2 mg, 0,4163 mmol) y *m*CPBA (210,6 mg, 0,9397 mmol) se añadió DCM (2,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con solución acuosa de 1 M NaOH. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-30% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo (114,7 mg, 62%). LCMS calc. para C₁₉H₂₆F₃N₄O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 447,2; encontrado 447,2.

Paso 3. 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



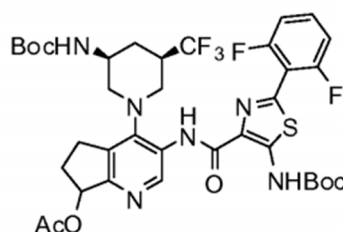
A *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (114,7 mg, 0,2569 mmol) se añadió Ac₂O (2,0 mL, 21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se vertió en una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ a 0°C. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con DCM (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido espumoso marrón (92,3 mg, 74%). LCMS calc. para C₂₁H₂₈F₃N₄O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 489,2; encontrado 489,2.

Paso 4. 3-Amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



A una mezcla de 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (92,3 mg, 0,189 mmol) y polvo de hierro (295,6 mg, 5,293 mmol) se añadió AcOH (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas (eluida con EtOAc). El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del subtítulo en bruto en forma de semisólido oscuro (86,6 mg). El producto bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₂₁H₃₀F₃N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 459,2; encontrado 459,2.

Paso 5. 3-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



A una mezcla de 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (86,6 mg, 0,189 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (89,5 mg, 0,251 mmol) y HATU (221,8 mg, 0,5833 mmol) se añadió DMF (2,0 mL) seguido de DIPEA (164,3 mg, 1,271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 14 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un semi-aceite oscuro (110,3 mg, 73%). LCMS calc. para C₃₆H₄₂F₅N₆O₇S (M+H)⁺: *m/z* = 797,3; encontrado 797,3.

Paso 6. 5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

A una solución de 3-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (110,3 mg, 0,1384 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió una solución de 1,0 M NaOH en agua (1,00 ml, 1,00 mmol) seguido de MeOH (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió DCM (2,0 ml), seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como blanco sólidos (9,3 mg para cada uno, rendimiento total 24%).

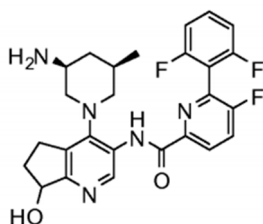
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 2,044 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₄F₅N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 555,2; encontrado 555,0.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 2,163 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₄F₅N₆O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 555,2; encontrado 555,0.

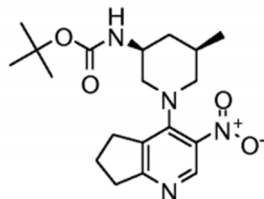
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 45

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

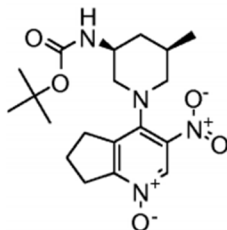


Paso 1: *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



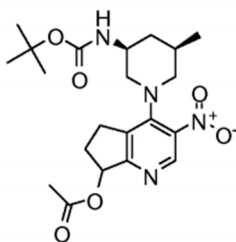
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (19,4 mg, 0,10 mmol), *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (22,0 mg, 0,10 mmol) y la trietilamina (40,9 μ L, 0,29 mmol) en alcohol isopropílico (0,224 ml) se agitó a 100°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CombiFlash® (EtOAc del 0 al 50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como polvo amarillo claro (36,8 mg, 100%). LCMS calc. para $C_{19}H_{29}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 377,1. Encontrado: 377,1.

Paso 2: *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilo-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



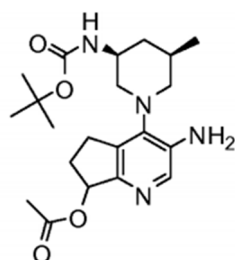
A una solución de *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (32,3 mg, 0,086 mmol) en DCM (0,50 ml) a 0°C se añadió *m*CPBA (25,0 mg, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con la solución de $Na_2S_2O_3$, seguido de 1 N NaOH, y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto de *N*-óxido. El producto en bruto se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 de 5 μ m OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH_4OH) para dar el compuesto del subtítulo (20 mg, 40%). LCMS calc. para $C_{19}H_{29}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 393,2. Encontrado: 393,1.

Paso 3: 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



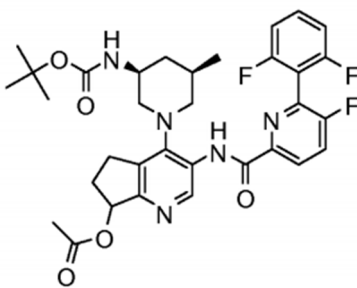
Se añadió Ac_2O (15,6 mg, 0,153 mmol) al *N*-óxido *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilo-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (10,0 mg, 0,026 mmol) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 30 minutos. y la solución se concentró luego a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en DCM, luego se vertió en solución fría de Na_2CO_3 . La capa acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como polvo blanquecino (11,2 mg, 95%). LCMS calc. para $C_{21}H_{31}N_4O_6$ (M+H)⁺: m/z = 435,2. Encontrado: 435,1.

Paso 4: 3-Amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (11,2 mg, 0,026 mmol), AcOH (73,3 μ L) y polvo de hierro (14,4 mg, 0,26 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con más EtOAc. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con solución de Na₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillento (10,0 mg, 96%). LCMS calc. para C₂₁H₃₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 405,2. Encontrado: 405,1.

Paso 5: 4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-((6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (12,0 mg, 0,030 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (9,0 mg, 0,036 mmol), HATU (28,2 mg, 0,074 mmol) en DMF (0,07 mL) y DIPEA (11,5 mg, 0,089 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 μ m, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del subtítulo (11 mg, 58%). LCMS calc. para C₃₃H₃₇F₃N₅O₅ (M+H)⁺: m/z = 640,3. Encontrado: 640,1.

Paso 6: N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de 4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-((6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (10,2 mg, 0,0159 mmol), MeOH (0,2 ml), THF (0,1 ml) y 1,0 M ac. NaOH (0,10 ml, 0,10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó a presión reducida.

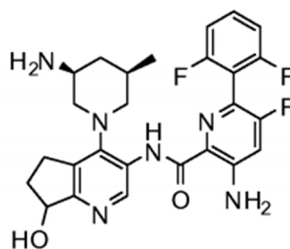
El intermedio bruto resultante se disolvió en DCM (0,2 ml) y se añadió TFA (0,16 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con 4 ml de MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 μ m, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 μ L; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,805 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 498,2. Encontrado: 498,1.

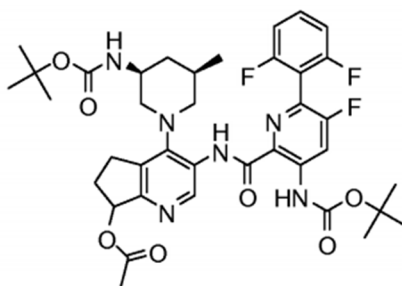
Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,942 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 498,2. Encontrado: 498,1.

Ejemplo 46

3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1: 3-({[3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-((3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (13,0 mg, 0,032 mmol), 3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (14,2 mg, 0,039 mmol), HATU (30,5 mg, 0,080 mmol) en DMF (0,09 ml) y DIPEA (0,019 ml, 0,096 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (14,2 mg, 59%). LCMS calc. para C₃₈H₄₆F₃N₆O₇ (M+H)⁺: m/z = 755,3. Encontrado: 755,1.

Paso 2: 3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de 3-({[3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (14,2 mg, 0,019 mmol), MeOH (0,22 ml), THF (0,12 ml) y 1,0 M ac. NaOH (0,12 ml, 0,12 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se evaporó luego a presión reducida.

El intermedio bruto se disolvió en DCM (0,19 ml) y se añadió TFA (0,19 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. luego se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 mL/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% B en 3 minutos (A = agua con 0,025% TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

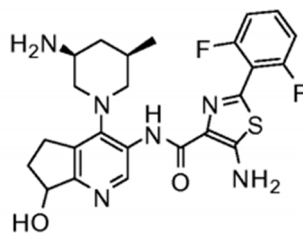
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,775 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₈F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 513,2. Encontrado: 513,1.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,853 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₈F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 513,2. Encontrado: 513,1.

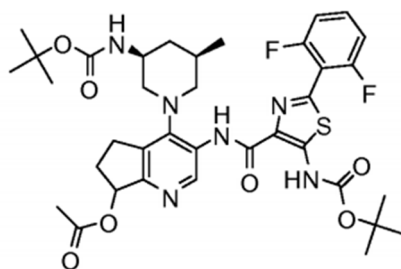
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7R) y (7S) del compuesto del título.

Ejemplo 47

5-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Paso 1: 3-({[5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-((3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (13,0 mg, 0,032 mmol), 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (13,7 mg, 0,040 mmol), HATU (30,5 mg, 0,080 mmol) en DMF (0,09 mL) y DIPEA (12,5 mg, 0,096 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (12,4 mg, 52%). LCMS calc. para C₃₆H₄₅F₂N₆O₇S (M+H)⁺: m/z = 743,3. Encontrado: 743,3.

Paso 2: 5-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 3-({[5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S,5R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (12,4 mg, 0,0167 mmol), MeOH (0,2 ml), THF (0,1 ml) y 1,0 M ac. NaOH (0,11 ml, 0,11 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos y el agua se eliminaron a presión reducida para dar un producto intermedio bruto, que se disolvió en DCM (0,2 ml), seguido de la adición de TFA (0,17 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 mL/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% B en 3 minutos (A = agua con 0,025% TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

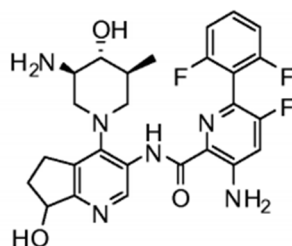
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,693 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z = 501,2. Encontrado: 501,1.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,824 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₂S (M+H)⁺: m/z = 501,2. Encontrado: 501,1.

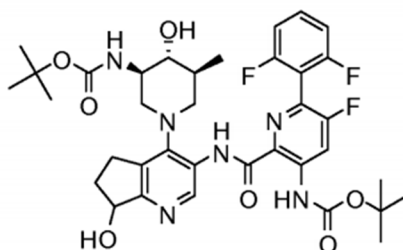
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7R) y (7S) del compuesto del título.

Ejemplo 48

3-Amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1: *tert*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-[(3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo]amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-4-ilo acetato (11,0 mg, 0,024 mmol), 3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (12 mg, 0,03 mmol), HATU (33 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,09 ml) y DIPEA (23 mg, 0,18 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de 1*N* NaOH (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración al vacío, la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco. LCMS calc. para C₃₆H₄₄F₃N₆O₇ (M+H)⁺: *m/z* = 729,3; Encontrado: 729,4.

Paso 2: 3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de *tert*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-[(3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo]amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato (7,0 mg, 0,01 mmol) y TFA 4,0 *M* en DCM (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)), los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

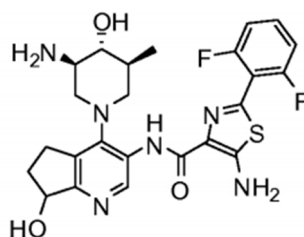
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,450 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₈F₃N₆O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 529,2. Encontrado: 529,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,506 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₈F₃N₆O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 529,2. Encontrado: 529,2.

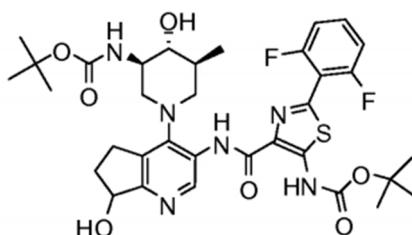
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 49

5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Paso 1: *terc-butilo* {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-4-ilo acetato (11,0 mg, 0,024 mmol), 5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (12 mg, 0,032 mmol), HATU (33 mg, 0,09 mmol) en DMF (0,09 mL) y DIPEA (23 mg, 0,18 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de 1 M NaOH (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró a presión reducida. La capa acuosa resultante se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco. LCMS calc. para C₃₄H₄₃F₂N₆O₇S (M+H)⁺: *m/z* = 717,3. Encontrado: 717,3.

Paso 2: 5-Amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Una mezcla de *terc*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-({[5-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato (7,0 mg, 0,01 mmol) y TFA 4,0 M en DCM (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)), los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

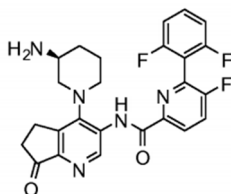
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,325 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 517,2. Encontrado: 517,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,378 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 517,2. Encontrado: 517,2.

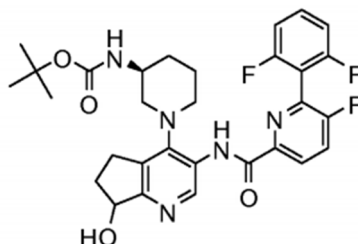
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 50

***N*-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida**

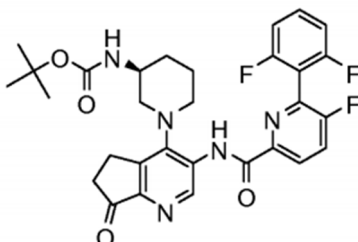


Paso 1: *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de 4-({(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo}-3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (174 mg, 0,28 mmol), MeOH (0,7 ml), THF (0,7 ml) y 1,0 M ac. NaOH (1,1 ml, 1,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa se diluyó con EtOAc y NH₄Cl (ac.), se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (151 mg, 93%). LCMS calc. para C₃₀H₃₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 584,2. Encontrado: 584,2.

Paso 2: *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato



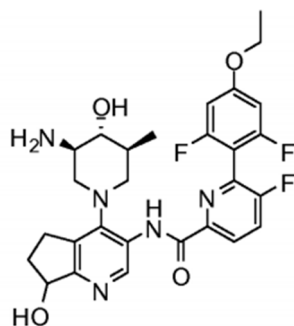
A una solución de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-7-hidroxi-6,7 -dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (100 mg, 0,17 mmol) en DCM (0,8 ml), se añadió lentamente periodinano Dess-Martin (95 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 M NaOH, se diluyó con MeOH, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CombiFlash® (EtOAc del 0 al 100% en hexanos) para dar un polvo marrón claro como el compuesto del subtítulo (41 mg, 41%). LCMS calc. para C₃₀H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 582,2. Encontrado: 582,2.

Paso 3: N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

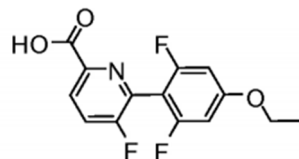
Una mezcla de *tert*-butilo {(3*S*)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (6,0 mg, 0,010 mmol) en DCM (0,05 mL) y TFA (0,052 mL, 0,68 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La solución se concentró luego a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 μm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (2,2 mg, 44%). LCMS calc. para C₂₅H₂₃F₃N₅O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 482,2; Encontrado: 482,3.

Ejemplo 51

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

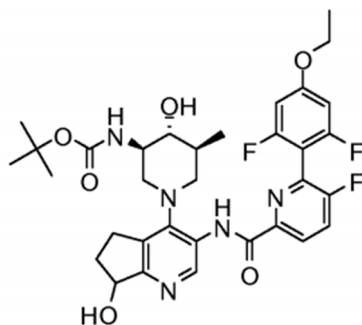


Paso 1: 6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



Una mezcla de (4-etoxi-2,6-difluorofenilo)ácido borónico (0,11 g, 0,54 mmol), metilo 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato (0,14 g, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (1,3 ml), DIPEA (0,19 ml, 1,1 mmol) y agua (0,03 ml) se enjuagaron con nitrógeno durante 5 minutos y luego se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0,056 g, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CombiFlash® (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el éster deseado (0,27 g, 60%). Este éster se disolvió en THF (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml), seguido de la adición de 1,0 M ac. NaOH (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el disolvente orgánico a presión reducida, el residuo se neutralizó con HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del subtítulo. LCMS calc. para C₁₄H₁₁F₃NO₃ (M+H)⁺: *m/z* = 298,1. Encontrado: 298,1.

Paso 2: *tert*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-({[6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato



Una mezcla de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-4-ilo acetato (12,4 mg, 0,027 mmol), 6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (8,0 mg, 0,027 mmol), HATU (37 mg, 0,098 mmol) en DMF (0,1 mL) y DIPEA (26 mg, 0,20 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de 1 M NaOH (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 μm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco. LCMS calc. para C₃₃H₃₉F₃N₅O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 658,3. Encontrado: 658,3.

Paso 3: *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de *tert*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-({[6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato (6 mg, 0,01 mmol) y TFA 4,0 M en DCM (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™

C18 de 5 μm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH_4OH) para dar tanto diastereoisómeros como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm ; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 μL ; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)), los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

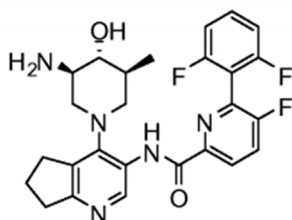
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,551 min., LCMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 558,2. Encontrado: 558,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,608 min., LCMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 558,2. Encontrado: 558,2.

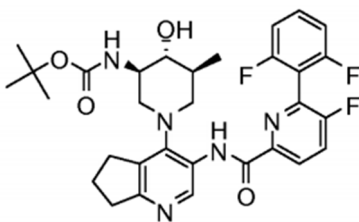
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 52

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1: terc-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato



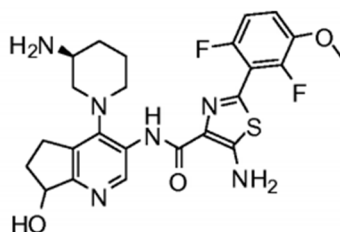
Una mezcla de *terc*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (6,0 mg, 0,017 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (5,0 mg, 0,02 mmol), HATU (15,7 mg, 0,041 mmol) en DMF (0,05 mL) y DIPEA (0,01 mL, 0,05 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y Na_2CO_3 (ac.). La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 598,3. Encontrado: 598,2.

Paso 2: N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

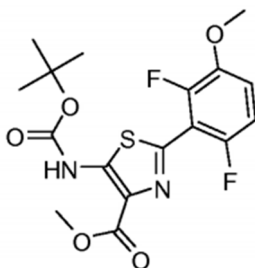
Una mezcla de *terc*-butilo {(3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-({[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-3-ilo}carbamato (6,0 mg, 0,010 mmol), DCM (0,09 mL) y TFA (0,085 mL, 1,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de la concentración, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 μm , 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (4,6 mg, 92%). LCMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 498,2. Encontrado: 498,3.

Ejemplo 53

5-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

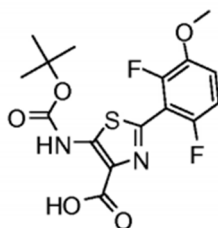


Paso 1. Metilo 5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxilato



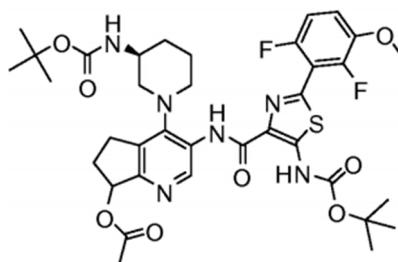
A un vial, metilo 2-bromo-5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato (del Ejemplo 1, paso 3, 104 mg, 0,309 mmol), (2,6-difluoro-3-metoxifenilo)ácido borónico (de Aldrich, 207 mg, 1,10 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (37,5 mg, 0,0477 mmol) y fosfato de potasio (276 mg, 1,30 mmol) se añadieron. El vial se selló con un tapón de rosca de PTFE y luego se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (4,0 ml), seguido de agua desoxigenada (2,0 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. (2,6-difluoro-3-metoxifenilo)ácido borónico adicional (262 mg, 1,39 mmol) y diciclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (40,2 mg, 0,0511 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con EtOAc) y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (48,5 mg, 39%). LCMS calc. para $C_{17}H_{19}F_2N_2O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 401,1; Encontrado: 401,1.

Paso 2. 5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico



A una mezcla de metilo 5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxilato (48,5 mg, 0,121 mmol) e hidróxido de litio, monohidrato (37 mg, 0,89 mmol) se añadió MeOH (1,5 ml), seguido de agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en agua (0,25 ml, 0,99 mmol) para ajustar el pH a 1-2. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (52,2 mg). LCMS calc. para $C_{16}H_{17}F_2N_2O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 387,1. Encontrado: 387,1.

Paso 3: 3-({[5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-({(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo)acetato



Una mezcla de 3-amino-4-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (10,0 mg, 0,0256 mmol), 5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (9,9 mg, 0,026 mmol) y HATU (24,3 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,06 ml) y DIPEA (0,014 ml, 0,077 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (3,2 mg, 16%). LCMS calc. para C₃₆H₄₅F₂N₆O₈S (M+H)⁺: *m/z* = 759,3. Encontrado: 759,3.

Paso 4: 5-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

Una mezcla de 3-({[5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (3,2 mg, 0,0042 mmol), MeOH (50 µL), THF (25 µL) y 1,0 M ac. Se agitó NaOH (27 l, 0,027 mmol) a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida para dar un intermedio bruto, que se disolvió en DCM (0,04 ml), y luego se añadió TFA (0,043 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

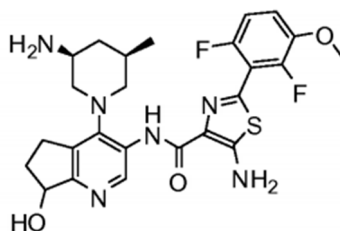
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,855 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 517,2. Encontrado: 517,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,841 min., LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 517,2. Encontrado: 517,2.

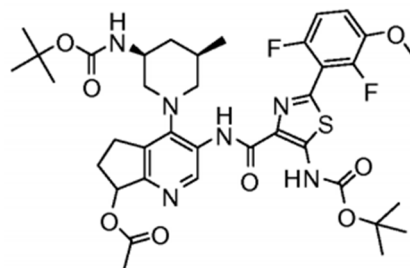
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 54

5-Amino-N-{4-[(3S,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



Paso 1: 3-({[5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-4-((3S,5*R*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-((3*S*,5*R*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (10,0 mg, 0,025 mmol), 5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (9,6 mg, 0,025 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) en DMF (0,06 ml) y DIPEA (0,013 ml, 0,074 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 μm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (5,5 mg, 29%). LCMS calc. para C₃₇H₄₇F₂N₆O₈S (M+H)⁺: *m/z* = 773,3. Encontrado: 773,3.

Paso 2: 5-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

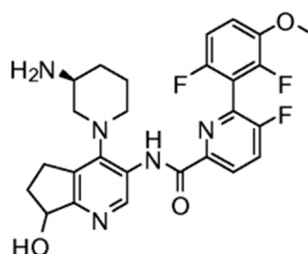
Una mezcla de 3-[[5-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo]amino)-4-((3*S*,5*R*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (5,5 mg, 0,007 mmol), MeOH (84 μL), THF (42 μL) y 1,0 M ac. NaOH (46 μL, 0,046 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un intermedio bruto, que se disolvió en DCM (0,07 ml), y luego se añadió TFA (0,072 ml, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 μm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar tanto diastereoisómeros como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 μL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 2,140 min., LCMS calc. para C₂₅H₂₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 531,2. Encontrado: 531,2.

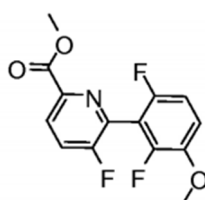
Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 2,267 min., LCMS calc. para C₂₅H₂₉F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 531,2. Encontrado: 531,2.

Ejemplo 55

N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

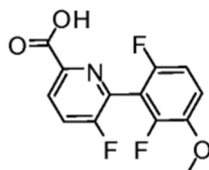


Paso 1: Metilo 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxilato



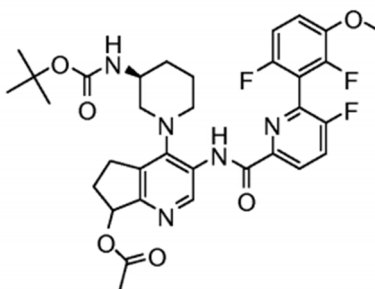
En un tubo sellado a una mezcla de metilo 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato (374 mg, 1,60 mmol) y (2,6-difluoro-3-metoxifenilo)ácido borónico (150 mg, 0,798 mmol) en THF (6,0 ml) y agua (0,6 ml) se añadió fluoruro de potasio (153 mg, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 5 min., Se añadieron a continuación tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (180 mg, 0,20 mmol) y tri-*tert*-butilfosfina (81 mg, 0,40 mmol) posteriormente. La mezcla de reacción se calentó luego a 100°C durante 30 minutos. Después de la filtración y concentración de la solución a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CombiFlash® (EtOAc del 0 al 40% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (83,3 mg, 35%). LCMS calc. para C₁₄H₁₁F₃NO₃ (M+H)⁺: *m/z* = 298,1. Encontrado: 298,2.

Paso 2: 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



A una mezcla de 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxilato de metilo (82,9 mg, 0,279 mmol) en THF (0,3 mL) y MeOH (0,3 mL) se le añadió 1,0 M ac. NaOH (1,39 mL, 1,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se neutralizó con HCl (12 µmol) a pH = 7 y se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes. El residuo se disolvió en THF, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (53,4 mg, 68%). LCMS calc. para C₁₃H₉F₃NO₃ (M+H)⁺: *m/z* = 284,1. Encontrado: 284,2.

*Paso 3: 4-((3S)-3-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-3-((6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato*



Una mezcla de 3-amino-4-((3S)-3-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (13,6 mg, 0,035 mmol), 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (9,0 mg, 0,032 mmol), HATU (30,2 mg, 0,080 mmol) en DMF (0,07 ml) y DIPEA (0,017 ml, 0,095 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (5,0 mg, 24%). LCMS calc. para C₃₃H₃₇F₃N₅O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 656,3. Encontrado: 656,3.

Paso 4: N-((4-((3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo)-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de 4-((3S)-3-((*tert*-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-3-((6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (5,0 mg, 0,008 mmol), MeOH (90 µL), THF (45 µL) y 1,0 M ac. NaOH (50 µL, 0,050 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el intermedio bruto, que se disolvió en DCM (0,08 ml), seguido de la adición de TFA (0,078 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de concentrar la solución a presión reducida, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,908 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 514,2; Encontrado: 514,2.

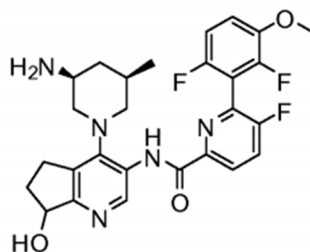
Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,962 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* =

514,2; Encontrado: 514,2.

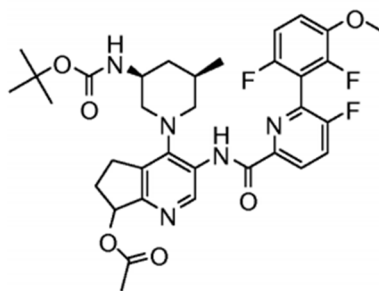
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

5 Ejemplo 56

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1: 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo}-3-{[6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo}-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo (14,1 mg, 0,035 mmol), 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (9,0 mg, 0,032 mmol), HATU (30,2 mg, 0,08 mmol) en DMF (0,07 ml) y DIPEA (0,017 ml, 0,095 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 μm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (8,0 mg, 38%). LCMS calc. para C₃₄H₃₉F₃N₅O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 670,3. Encontrado: 670,3.

Paso 2: N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de 4-{(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo}-3-{[6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (8,0 mg, 0,012 mmol), MeOH (140 μL), THF (71 μL) y 1,0 M ac. NaOH (78 μl, 0,078 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío y se secaron para dar el intermedio bruto, que se disolvió en DCM (0,1 ml), seguido de la adición de TFA (0,12 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 μm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 μl; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

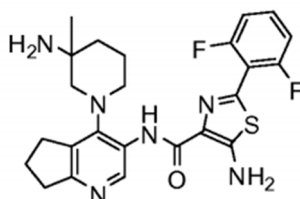
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,969 min., LCMS calc. para C₂₇H₂₉F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 528,2. Encontrado: 528,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 2,079 min., LCMS calc. para C₂₇H₂₉F₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 528,2. Encontrado: 528,2.

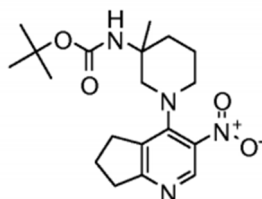
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 57

5-Amino-N-[4-(3-amino-3-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

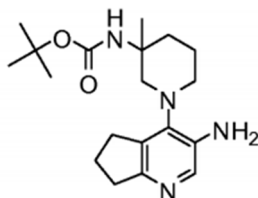


*Paso 1: terc-butilo [3-metilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato*



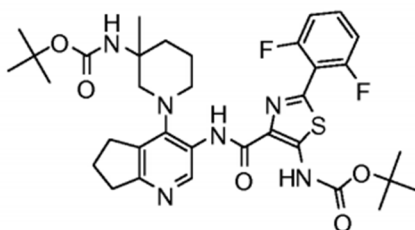
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (200 mg, 1,01 mmol), *tert*-butilo (3-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (227 mg, 1,06 mmol) y trietilamina (281 L, 2,01 mmol) en alcohol isopropílico (1,2 mL) se agitó a 100°C durante 20 min. Después de enfriar, el compuesto del subtítulo precipitó y se recogió por filtración al vacío, seguido de lavado con éter frío para dar el compuesto del subtítulo como polvo amarillo claro. LCMS calc. para C₁₉H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 377,2. Encontrado: 377,2.

*Paso 2: terc-butilo [1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-3-metilpiperidina-3-ilo]carbamato*



Una mezcla de *tert*-butilo [3-metilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (100,0 mg, 0,27 mmol), AcOH (1,44 ml) y polvo de hierro (222 mg, 3,98 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice. El residuo se enjuagó con EtOAc nuevo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se neutralizó con solución de Na₂CO₃. Después de la filtración al vacío para eliminar las impurezas insolubles, la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como polvo blanquecino (80 mg, 90%). LCMS calc. para C₁₉H₃₁N₄O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 347,2. Encontrado: 347,2.

*Paso 3: terc-butilo {1-[3-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-metilpiperidina-3-ilo]carbamato*



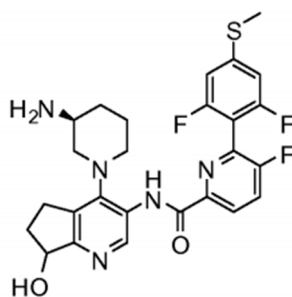
Una mezcla de *tert*-butilo [1-(3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)-3-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (8,0 mg, 0,023 mmol), 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (9,1 mg, 0,025 mmol), HATU (21,9 mg, 0,058 mmol) en DMF (0,05 ml) y DIPEA (0,012 ml, 0,069 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (8,4 mg, 53%). LCMS calc. para C₃₄H₄₃F₂N₆O₅S (M+H)⁺: *m/z* = 685,3. Encontrado: 685,3.

Paso 4: 5-Amino-N-[4-(3-amino-3-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

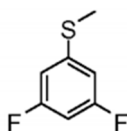
Una mezcla de *tert*-butilo {1-[3-({[5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ilo]carbonilo}amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (8,4 mg, 0,012 mmol), DCM (0,12 ml) y TFA (0,12 ml, 1,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (3,5 mg, 59%). LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆OS (M+H)⁺: *m/z* = 485,2. Encontrado: 485,2.

Ejemplo 58

N-[4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo]-6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

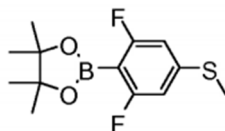


Paso 1: 1,3-difluoro-5-(metiltio)benceno



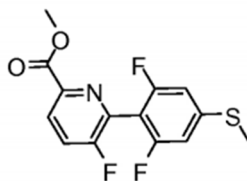
Se añadió yoduro de metilo (2,91 g, 20,5 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de 3,5-difluorobencenetiol (2,00 g, 13,7 mmol) y carbonato de potasio (5,67 g, 41,0 mmol) en MeCN seco (24 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró al vacío, se lavó con MeCN y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (1,74 g, 80%).

Paso 2: 2-[2,6-Difluoro-4-(metiltio)fenilo]-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano



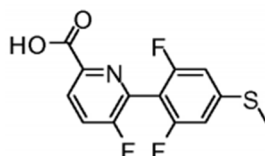
A una solución de 1,3-difluoro-5-(metiltio)benceno (0,800 g, 4,99 mmol) en THF seco (25 ml) bajo nitrógeno a -78°C, *n*-BuLi en THF (1,6 M; 3,28 ml, 5,24 mmol) se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (1,07 g, 5,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se inactivó con ac. NaHCO₃ y extraído con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto bruto del subtítulo (1,42 g, 99%) como un líquido viscoso.

Paso 3: Metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato



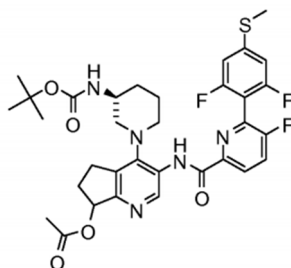
En un tubo sellado, una mezcla de 2-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (1,00 g, 3,49 mmol), metilo 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato (1,23 g, 5,24 mmol) y DIPEA (1,83 ml, 10,5 mmol) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (15 ml) y agua (0,51 ml) se agitó y enjuagarse con burbujas de nitrógeno durante 5 min. antes de añadir bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (360 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CombiFlash® (EtOAc del 0 al 20% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como polvo (442 mg, 40%). LCMS calc. para C₁₄H₁₁F₃NO₂S (M+H)⁺: *m/z* = 314,1. Encontrado: 314,2.

Paso 4: 6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



Se disolvió metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato (80,0 mg, 0,255 mmol) en THF (0,3 mL) y MeOH (0,3 mL), luego 1,0 M ac. Se añadió NaOH (1,28 ml, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, luego se neutralizó con HCl (12 µmol) a pH = 7 y se concentró a presión reducida para eliminar todos los solventes. El residuo se disolvió en THF, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (42 mg, 55%). LCMS calc. para C₁₃H₉F₃NO₂S (M+H)⁺: *m/z* = 300,0. Encontrado: 300,2.

Paso 5: 4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo]amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (12,0 mg, 0,031 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (11,0 mg, 0,037 mmol), HATU (29,2 mg, 0,077 mmol) en DMF (0,07 ml) y DIPEA (11,9 mg, 0,092 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 µm, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (6,3 mg, 30%). LCMS calc. para C₃₃H₃₇F₃N₅O₅S (M+H)⁺: *m/z* = 672,2. Encontrado: 672,2.

Paso 6: N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

4-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo]amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (6,3 mg, 0,009 mmol) se disolvió en MeOH (0,1 ml) y THF (0,06 ml), luego 1,0 M ac. NaOH (0,038 ml, 0,038 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos y la traza de agua se eliminaron a presión reducida para dar un intermedio bruto. El residuo se disolvió en DCM (0,1 ml) y luego se añadió TFA (0,095 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego la solución se evaporó a presión

reducida. El residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)), los diastereoisómeros del producto tenían las siguientes propiedades:

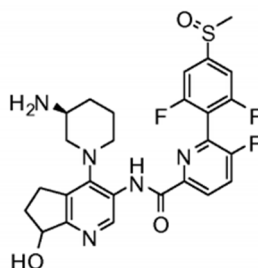
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 2,471 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 530,2. Encontrado: 530,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 2,551 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₂S (M+H)⁺: *m/z* = 530,2. Encontrado: 530,2.

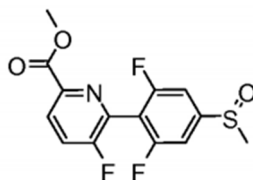
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 59

N-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

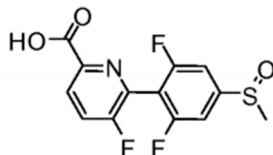


Paso 1: Metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato



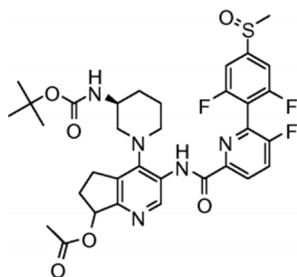
A una solución de metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato (150 mg, 0,479 mmol) en DCM (3,0 mL) se le añadió peroximonosulfato de potasio (147 mg, 0,958 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se filtró. El filtrado se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando CombiFlash® (EtOAc del 0 al 100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco (37 mg, 23%). LCMS calc. para C₁₄H₁₁F₃NO₃S (M+H)⁺: *m/z* = 330,0. Encontrado: 330,2.

Paso 2: 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



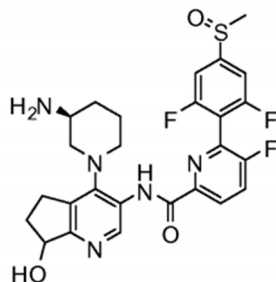
El metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato (37,0 mg, 0,112 mmol) se disolvió en THF (0,12 ml) y MeOH (0,12 ml), y 1,0 M ac. Luego se añadió NaOH (0,56 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La mezcla se neutralizó luego con HCl (12 M) a pH = 7 y se concentró a presión reducida para eliminar todos los solventes. El residuo se disolvió en THF, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco. LCMS calc. para C₁₃H₉F₃NO₃S (M+H)⁺: *m/z* = 316,0. Encontrado: 316,2.

Paso 3: 4-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo}-3-[[6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo]amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (12,0 mg, 0,031 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (11,6 mg, 0,037 mmol), HATU (29,2 mg, 0,077 mmol) en DMF (0,07 ml) y DIPEA (11,9 mg, 0,092 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 μ m, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH_4OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (3,0 mg, 14%). LCMS calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 688,2. Encontrado: 688,2.

Paso 4: *N*-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida



4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (3,0 mg, 0,0044 mmol) se disolvió en MeOH (0,01 ml) y THF (0,05 ml), y 1,0 M ac. Luego se añadió NaOH (0,017 ml, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Los disolventes orgánicos y la traza de agua se eliminaron a presión reducida para dar un intermedio bruto. El residuo se disolvió en DCM (0,04 ml), luego se añadió TFA (0,044 ml, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró nuevamente a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 μ m OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH_4OH) para dar dos mezclas de diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 μ L; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

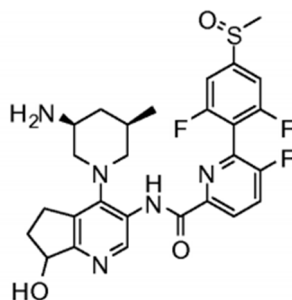
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,371 min., LCMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 546,2. Encontrado: 546,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,440 min., LCMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 546,2. Encontrado: 546,2.

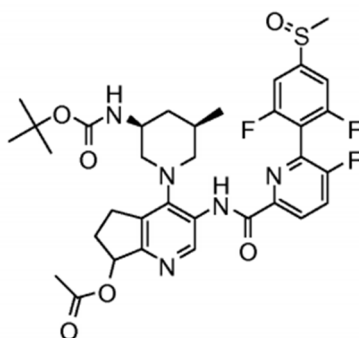
Los diastereoisómeros se asignan tentativamente como los diastereoisómeros separados (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título, siendo cada uno una mezcla de diastereoisómeros que tienen una configuración (*R*) y (*S*) del átomo de azufre sulfóxido.

Ejemplo 60

***N*-{4-[(3S,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida**



Paso 1: 4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-(((6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (10,0 mg, 0,025 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (9,4 mg, 0,03 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) en DMF (0,06 ml) y DIPEA (9,6 mg, 0,074 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por LC-MS preparativa (Columna preparativa XBridge™ C18 de 5 µm OBD™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (3,0 mg, 17%). LCMS calc. para C₃₄H₃₉F₃N₅O₆S (M+H)⁺: m/z = 702,3. Encontrado: 702,2.

Paso 2: N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

4-((3S,5R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-(((6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (3,0 mg, 0,0043 mmol) se disolvió en MeOH (0,02 mL) y THF (0,08 ml), seguido de la adición de 1,0 M ac. NaOH (0,017 ml, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos y la traza de agua se eliminaron al vacío para dar el intermedio bruto, que se disolvió en DCM (0,044 ml), seguido de la adición de TFA (0,044 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de la concentración, el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 µm, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar dos mezclas de diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)) los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

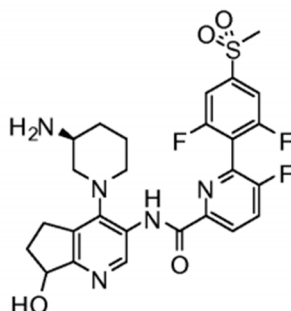
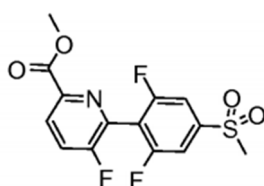
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,858 min., LCMS calc. para C₂₇H₂₉F₃N₅O₃S (M+H)⁺: m/z = 560,2. Encontrado: 560,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,975 min., LCMS calc. para C₂₇H₂₉F₃N₅O₃S (M+H)⁺: m/z = 560,2. Encontrado: 560,2.

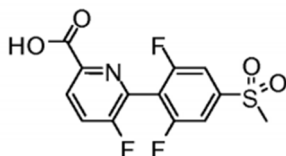
Los diastereoisómeros se asignan tentativamente como los diastereoisómeros separados (7R) y (7S) del compuesto del título, siendo cada uno una mezcla de diastereoisómeros que tienen una configuración (R) y (S) del átomo de azufre sulfóxido.

Ejemplo 61

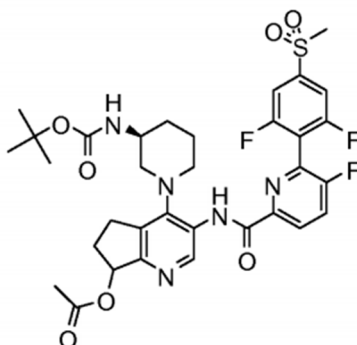
N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-

(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida**Paso 1: Metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato**

A una solución de metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato (81,0 mg, 0,258 mmol) en DCM (1,2 mL) a 0°C se agregó *m*CPBA (185 mg, 0,827 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, seguido de la adición de solución de Na₂S₂O₃ y luego 1 M NaOH. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. a temperatura ambiente, luego se extrae con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (78 mg, 87%). LCMS calc. para C₁₄H₁₁F₃NO₄S (M+H)⁺: *m/z* = 346,0; Encontrado: 346,2.

Paso 2: 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico

El metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato (78,0 mg, 0,226 mmol) se disolvió en THF (0,2 mL) y MeOH (0,2 mL), y 1,0 M ac. Luego se añadió NaOH (0,90 ml, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La solución se neutralizó luego con HCl (12 μmol) a pH = 7 y se concentró a presión reducida para eliminar todos los solventes. El residuo se disolvió en THF y MeOH, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un polvo blanco. LCMS calc. para C₁₃H₉F₃NO₄S (M+H)⁺: *m/z* = 332,0. Encontrado: 332,2.

Paso 3: 4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato

Una mezcla de 3-amino-4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-

ilo acetato (15,0 mg, 0,0384 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (15,3 mg, 0,0461 mmol), HATU (36,5 mg, 0,0960 mmol) en DMF (0,09 ml) y DIPEA (14,9 mg, 0,115 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante LC-MS preparativa (método; columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 µm, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (11,0 mg, 41%). LCMS calc. para C₃₃H₃₇F₃N₅O₇S (M+H)⁺: *m/z* = 704,2. Encontrado: 704,2.

Paso 4: *N*-{4-[(3*S*)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

4-[(3*S*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (11,0 mg, 0,0156 mmol) se disolvió en MeOH (0,04 ml) y THF (0,20 ml), luego 1,0 M ac. NaOH (0,062 ml, 0,062 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos y la traza de agua se eliminaron al vacío para dar un intermedio bruto. El intermedio se disolvió en DCM (0,16 ml) y luego se añadió TFA (0,16 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (columna preparativa OBD™ C18 de 5 µm XBridge™, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar ambos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)), los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

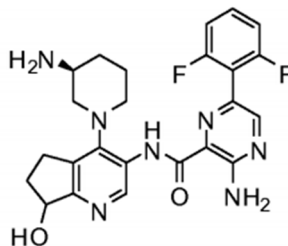
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,542 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₄S (M+H)⁺: *m/z* = 562,2. Encontrado: 562,2.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,611 min., LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₄S (M+H)⁺: *m/z* = 562,2. Encontrado: 562,2.

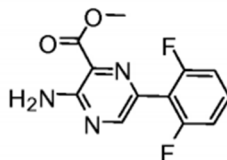
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 62

3-Amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo) pirazina-2-carboxamida

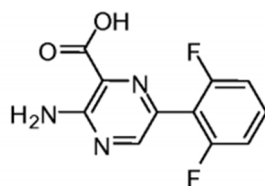


Paso 1. Metilo 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxilato



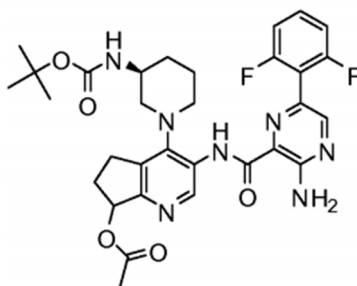
Una solución de (2,6-difluorofenilo)ácido borónico (270 mg, 1,7 mmol), 3-amino-6-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (de Ark Pharm, 250 mg, 1,1 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (82 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (370 L, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (320 µL) en un vial se desoxigenaron y purgaron con nitrógeno varias veces. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 100°C en el vial sellado durante 14 h. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (258 mg, rendimiento del 91%). LC/MS (ESI) calc. para C₁₂H₁₀F₂N₃O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 266,1; encontrado: 266,0.

Paso 2. 3-Amino-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-ácido carboxílico



Una solución de 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxilato de metilo (258 mg, 0,973 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (200 mg, 4,8 mmol) en THF (4,0 mL) y agua (2,0 ml) se calentó a 60°C en un vial sellado durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (4,8 ml, 4,8 mmol) para formar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (170 mg). El filtrado se diluyó con EtOAc (15 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O (3 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar compuesto del título adicional. El producto bruto se usó en la reacción posterior sin purificación adicional (70 mg). LC/MS (ESI) *calc.* para C₁₁H₈F₂N₃O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 252,1; encontrado: 251,9.

Paso 3. 3-({[3-Amino-6-(2,6-difluorofenilo)pirazin-2-ilo]carbonilo}amino)-4-{{(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



A una solución previamente agitada de 3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)pirazin-2-ácido carboxílico (18 mg, 0,070 mmol), HATU (32 mg, 0,084 mmol) y DIPEA (36 L, 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,3 ml) se añadió una solución de 3-amino-4-{{(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (38 mg, 0,097 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (columna de gel de sílice de 20 g, eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM) para proporcionar el compuesto del subtítulo (18 mg, 41%). LC/MS (ESI) *calc.* para C₃₁H₃₆F₂N₇O₅ (M+H)⁺: *m/z* = 624,3; encontrado: 624,1.

Paso 4. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxamida

Una solución de 3-({[3-amino-6-(2,6-difluorofenilo)pirazin-2-ilo]carbonilo}amino)-4-{{(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (18 mg, 0,029 mmol) e hidróxido de litio [1,0]-agua (11,1 mg, 0,264 mmol) en MeOH (300 µL) y agua (300 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se neutralizó con cloruro de hidrógeno 1,0 M en agua (260 µl, 0,26 mmol). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O (3 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto intermedio (13 mg, 87%). El producto intermedio bruto se disolvió en 1,2-dicloroetano (300 µL) y TFA (300 µL, 3,89 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna preparativa OBD™ XBridge™ C18 de 5 µm, 30 x 10mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,05% TFA) para proporcionar la sal tris(trifluoroacetato) del compuesto del título como dos diastereoisómeros. En HPLC analítica (Waters SunFire™ C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; velocidad de flujo 3 ml/min.; volumen de inyección 2 µL; gradiente de 2 a 80% de B en 3 minutos (A = agua con 0,025% de TFA, B = MeCN)), los diastereoisómeros tenían las siguientes propiedades:

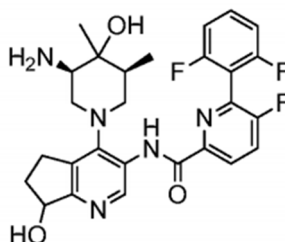
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 0,88 min., LC/MS (ESI) *calc.* para C₂₄H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 482,2; encontrado: 482,0.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 0,94 min., LC/MS (ESI) *calc.* para $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 482,2; encontrado: 482,0.

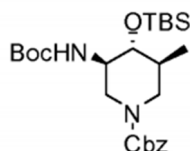
5 Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 63

10 **N-{4-[(3*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida**

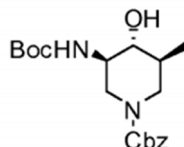


25 **Paso 1. Bencilo-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]-5-metilpiperidina-1-carboxilato**



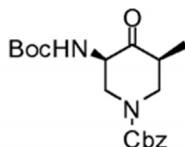
35 A una solución de *tert*-butilo-((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (3,2 g, 9,4 mmol) (40% de pureza) en DCM (25 ml), se añadió *N*-(benciloxicarbonilo)succinimida (2,6 g, 10 mmol), seguido de trietilamina (1,4 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1,71 g, 38%). LCMS *calc.* para $C_{25}H_{42}N_2O_5SiNa$ (M+Na)⁺ m/z = 501,3; encontrado 501,0.

40 **Paso 2. Bencilo-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato**



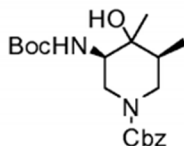
50 Bencilo-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1,1,2,2-tetrametilpropoxi)piperidina-1-carboxilato (1,88 g, 4,06 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (4,7 ml, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó 2 veces con salmuera, luego se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25-75% en hexanos para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1,48 g, 82%). LCMS *calc.* para $C_{19}H_{28}N_2NaO_5$ (M+Na)⁺ m/z = 387,2; encontrado 387,0.

60 **Paso 3. Bencilo-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-oxopiperidina-1-carboxilato**



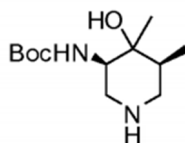
Se agregaron piridina (0,8 ml, 10 mmol) y periodinano Dess-Martin (1,8 g, 4,4 mmol) a una solución agitada de bencilo-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-carboxilato (1,22 g, 3,35 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una solución que contiene una mezcla de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo luego con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40% en hexanos para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (1,15 g, 95%). LCMS calc. para C₁₉H₂₆N₂ NaO₅ (M+Na)⁺ *m/z* = 385,2; encontrado 385,0.

Paso 4. Bencilo-(3R,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato



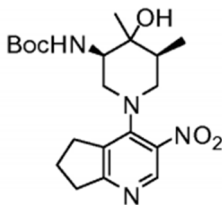
A una solución de bencilo-(3R,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-oxopiperidina-1-carboxilato (1,61 g, 4,44 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (3,0 M, 4,4 ml, 13 mmol) se añadió. La reacción se apagó luego agregando ac. NH₄Cl, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80% en hexanos para dar una mezcla de los dos diastereoisómeros del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0,95 g, 56%). LCMS calc. para C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺ *m/z* = 401,2; encontrado 401,0. También se aisló el 40% del material de partida sin reaccionar.

Paso 5. terc-butilo-[(3R,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato



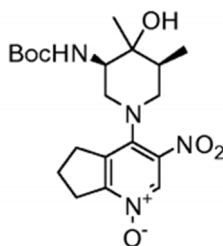
El bencilo-(3R,4R,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato (414 mg, 1,09 mmol) en un vial se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg). El vial se cerró con tabique y se conectó a un globo lleno de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró para eliminar el paladio sobre carbono y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (245 mg, 92%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺ *m/z* = 245,2; encontrado 245,1.

Paso 6. terc-butilo [(3R,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



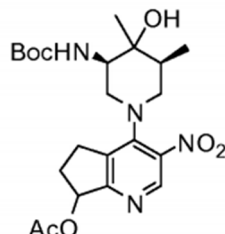
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (210 mg, 1,0 mmol), terc-butilo [(3R,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato (255 mg, 1,04 mmol) y trietilamina (296 µL, 2,12 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (318 mg, 74%). LCMS calc. para C₂₀H₃₁N₄O₅ (M+H)⁺ *m/z* = 407,2; encontrado 407,2.

Paso 7. terc-butilo [(3R,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



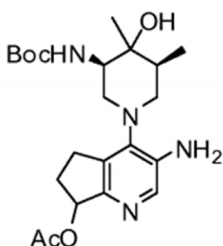
Se añadió mCPBA (260 mg, 1,5 mmol) a una mezcla de *tert*-butilo [(3*R*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (312 mg, 0,768 mmol) en DCM (3,2 ml). Después de 2 h, LCMS mostró solo el 30% de conversión del material de partida. Se añadió mCPBA varias veces más (hasta una cantidad total de aproximadamente 10 eq.) hasta que LCMS mostró un consumo completo de material de partida (después de aproximadamente 7 h). Una solución saturada de NaHCO₃ a continuación, se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y luego se concentraron a sequedad a presión reducida. El compuesto del subtítulo crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₂₀H₃₁N₄O₆ (M+H) *m/z* = 423,2; encontrado 423,2.

Paso 8. 4-[(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



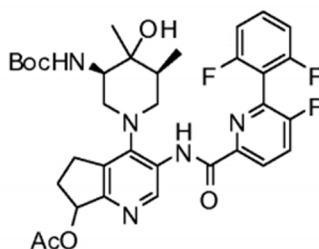
Una mezcla de *tert*-butilo [(3*R*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (390 mg, 0,92 mmol) y Ac₂O (2 ml) se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se neutralizó con ac. NaHCO₃ y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-80% en hexanos para dar el producto deseado como un aceite amarillo (196 mg, 55% en 2 pasos). LCMS calc. para C₂₂H₃₃N₄O₇ (M+H)⁺ *m/z* = 465,2; encontrado 465,1.

Paso 9. 3-Amino-4-[(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



4-[(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (198 mg, 0,426 mmol) se disolvió en ácido acético (2,8 ml), y se añadió polvo de hierro (0,36 g, 6,4 mmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con 30 ml de EtOAc, se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se neutralizó con NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (176 mg, 95%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calc. para C₂₂H₃₅N₄O₅ (M+H)⁺ *m/z* = 435,3; encontrado 435,1.

Paso 10. 4-[(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-3-[(6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato



3-Amino-4-[(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (153 mg, 0,352 mmol), 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (107 mg, 0,422 mmol), HATU (330 mg, 0,88 mmol), y DIPEA (180 μ l, 1,0 mmol) se disolvieron en DMF (4,9 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se purificó por RP-HPLC (columna Waters SunFire™ C18, 19 mm $\times$ 100 mm, tamaño de partícula de 5 μ m, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía TFA al 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (118 mg, 50%). LCMS calc. para $C_{34}H_{39}F_3N_5O_6$ (M+H)⁺ m/z = 670,3; encontrado 670,3.

Paso 11. N-{4-[(3*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

4-[(3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-3-[[6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ilo]carbonilo]amino)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (118 mg, 0,176 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (1 ml) y THF (1 ml) y solución 0,5 M de ac. NaOH (1 ml, 0,5 mmol) se añadió. La reacción se agitó durante 1 h, y luego se concentró para secar a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (3 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y luego se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en MeCN y se purificó por RP-HPLC (columna SunFire™ C18 de agua, 19 mm $\times$ 100 mm, tamaño de partícula de 5 μ m, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía TFA al 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para dar cuatro diastereoisómeros diferentes del bis(trifluoroacetato) del compuesto del título como sólidos blancos.

Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,402 min. LCMS calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z = 528,2; encontrado: 528,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 3H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,16 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,33 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (dq, J = 12,0, 4,2 y 3,4 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,97-2,80 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,73 (dt, J = 11,4 y 6,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,445 min. LCMS calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z = 528,2; encontrado: 528,2.

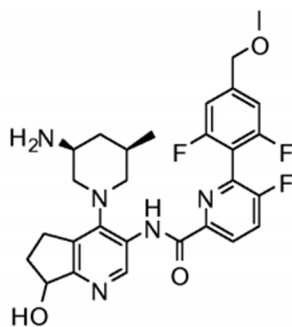
Diastereoisómero 3. Tercer pico. Tiempo de retención 1,587 min. LCMS calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z = 528,2; encontrado: 528,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,6 y 3,9 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,67 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 5,13-5,05 (m, 1H), 3,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 3,03-2,81 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 1,91 (dq, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,67 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Diastereoisómero 4. Cuarto pico. Tiempo de retención 1,658 min. LCMS calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z = 528,2; encontrado: 528,2.

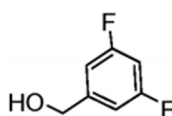
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (3*R*,4*R*,5*R*,7*R*), (3*R*,4*S*,5*R*,7*R*), (3*R*,4*R*,5*R*,7*S*) y ((3*R*,4*S*,5*R*,7*S*) del título compuesto.

Ejemplo 64

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

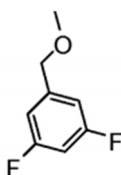


Paso 1. (3,5-difluorofenilo)metanol



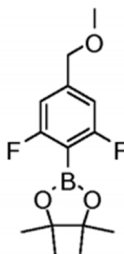
A una solución de 3,5-difluorobenzaldehído (2,00 g, 14,1 mmol) en MeOH (20 ml) a 0-5°C se añadió NaBH₄ (1,06 g, 28,1 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h, se inactivó con salmuera y luego se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. % ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,88 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 1,88 (br s, 1H) ppm.

Paso 2. 1,3-difluoro-5-(metoximetilo)benceno



A una solución de (3,5-difluorofenilo)metanol (1,98 g, 13,7 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (1,0 g, 25 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h, y luego se añadió yoduro de metilo (4,3 ml, 69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo resultante se sometió a una columna sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos, para dar un aceite incoloro (2,1 g, 97%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,38 (s, 3H) ppm.

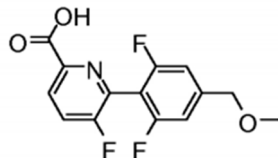
Paso 3. 2-[2,6-Difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 1,3-difluoro-5-(metoximetilo)benceno (0,970 g, 6,13 mmol) en THF (24 ml) a -78°C, una solución de *n*-BuLi en hexanos (1,6 M, 9,58 ml, 15,3 mmol) se añadió lentamente a través de un embudo de goteo. Cuando se realizó la adición, la mezcla se mantuvo a -78°C durante 1 h. Luego se añadió en una porción 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (3,75 ml, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con ac. NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,38 (s, 3H),

1,37 (s, 12H) ppm.

Paso 4. 6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



Una mezcla de 2-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (0,364 g, 1,28 mmol), metilo 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato (0,300 g, 1,28 mmol) y DIPEA (0,67 mL, 3,8 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,30 mL) se purgaron con nitrógeno. Se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (65,5 mg, 0,128 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción resultante se calentó luego a 120°C durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato como un polvo blanco.

El metilo 6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato se trató con THF (2 mL), MeOH (2 mL) y 1,0 M ac. NaOH (2 mL, 2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se neutralizó a un pH de alrededor de 5-6 con 1N HCl. Los sólidos que precipitaron se recogieron por filtración, se enjuagaron con agua y se secaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (374 mg, 98,2%). LCMS calc. para $C_{14}H_{11}F_3NO_3$ (M+H)⁺ m/z = 298,1; encontrado: 298,0.

Paso 5. *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (256 mg, 0,633 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (188 mg, 0,633 mmol), HATU (481 mg, 1,26 mmol) en DMF (1 mL) y DIPEA (0,330 mL, 1,90 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%) para producir 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato como intermedio.

Al intermedio de amida, THF (6 mL), MeOH (6 mL) y 1,0 M ac. NaOH (6,32 mL, 6,32 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y después se concentraron para secar para dar el *ter*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-{3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato como segundo intermedio.

El alcohol intermedio se trató con TFA (6 mL) y DCM (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por LCMS preparativa (columna Waters Sunfire™ C18, 19 mm x 100 mm, 5 µm de tamaño de partícula, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 30 mL/min.) para proporcionar dos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

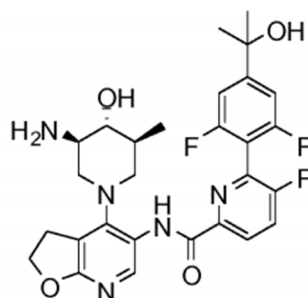
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,48 min. LCMS calc. para $C_{28}H_{31}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z = 542,2; encontrado: 542,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,53 (d, J = 6,0 Hz, 3H) ppm.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,56 min. LCMS calc. para $C_{28}H_{31}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z = 542,2; encontrado: 542,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,24 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 0,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

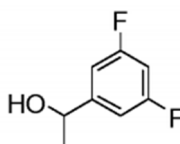
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 65

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

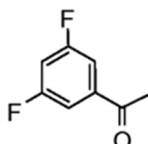


Paso 1. 1-(3,5-difluorofenilo)etanol



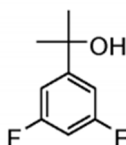
A una solución de 3,5-difluorobenzaldehído (3,00 g, 21,1 mmol) en THF (30 ml) a 0-5°C se añadió bromuro de metilmagnesio en THF (3,0 M; 8,44 ml, 25,3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h, se inactivó con salmuera y luego se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (3,02 g, 90,4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,88 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm.

Paso 2. 1-(3,5-difluorofenilo)etanona



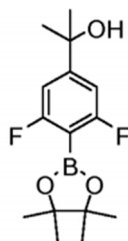
El periodinano Dess-Martin (9,66 g, 22,8 mmol) se añadió en porciones a una solución de 1-(3,5-difluorofenilo)etanol (3,00 g, 19,0 mmol) en DCM (40 ml) enfriado en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (0-40%). La purificación dio 2,06 g (69,6%) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 2,59 (s, 3H) ppm.

Paso 3. 2-(3,5-difluorofenilo)propano-2-ol



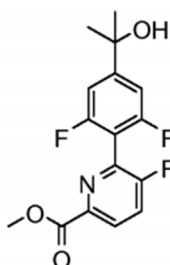
A una solución de 1-(3,5-difluorofenilo)etanona (2,00 g, 12,8 mmol) en THF (20 ml) a 0-5°C, se utilizó bromuro de metilmagnesio en THF (3,0 M; 5,12 ml, 15,4 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h, luego se inactivó con salmuera, se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (2,12 g, 96,1%).

Paso 4. 2-[3,5-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]propano-2-ol



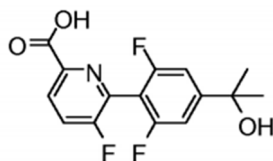
A una mezcla de 2-(3,5-difluorofenilo)propano-2-ol (2,00 g, 11,6 mmol) en THF (46 ml) a -78°C , n-BuLi en hexanos (1,6 M; 18,2 ml, 29,0 mmol) se añadió lentamente a través de un embudo de goteo. Cuando se completó la adición, la mezcla se mantuvo a -78°C durante 1 h. Luego se añadió en una porción 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (7,11 ml, 34,8 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego la reacción se interrumpió con agua y la solución se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. LCMS calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{O}_3 \text{ Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ m/z = 321,2; encontrado: 321,0.

Paso 5. Metilo 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato



A una mezcla purgada de nitrógeno de 2-[3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]propano-2-ol (1,53 g, 5,13 mmol), metilo 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato (1,20 g, 5,13 mmol) y DIPEA (2,7 ml, 15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (1,2 ml), se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (262 mg, 0,513 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 40 minutos, luego se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar metilo 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato como un polvo blanco, que se utilizó sin más purificación.

Paso 6. 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



El metilo 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato preparado como se describe en el Paso 5 se trató con THF (8 ml), MeOH (8 mL) y 1,0 M ac. NaOH (8 ml, 8 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se neutralizó a pH alrededor de 6-7 con 1 M HCl. Los precipitados se filtraron, se enjuagaron con agua y se secaron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0,332 g, 20,8%). LCMS calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z = 312,1; encontrado: 312,1.

Paso 7. N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

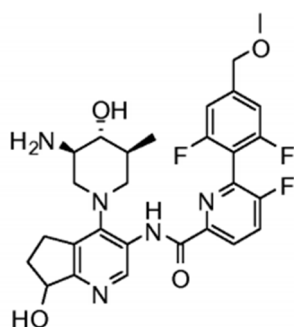
Una mezcla de *tert*-butilo ((3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi)-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (200 mg, 0,418 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (130 mg, 0,418 mmol), HATU (318 mg, 0,836 mmol) en DMF (1,5 mL) y DIPEA (218 μL , 1,25 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de inactivar con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash[®] eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%), para producir un intermedio amida, *tert*-butilo ((3R,4R,5S)-4-[(*tert*-

butilo(dimetilo)sililo]oxi)-1-{5-[(6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato.

El intermedio de amida preparado como se describió anteriormente se trató con 4,0 M HCl en dioxano (8 ml, 30 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo resultante se purificó por LCMS preparativa (columna Waters Sunfire™ C18, 19 mm x 100 mm, 5 µm de tamaño de partícula, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para dar el compuesto del título como un polvo blanco. LCMS calc. para C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺ *m/z* = 558,2; encontrado: 558,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,27 (br s, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,66-2,42 (m, 5H), 1,47 (s, 6H), 0,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 66

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Una mezcla de 3-amino-4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi)-5-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (324 mg, 0,606 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (180 mg, 0,606 mmol) y HATU (0,460 g, 1,21 mmol) en DMF (3,0 ml) y DIPEA (0,316 ml, 1,82 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de apagar la reacción con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%) para dar un intermedio amida, 4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi)-5-metilpiperidina-1-ilo)-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato.

Al intermedio de amida preparado como se describe anteriormente THF (5 ml), MeOH (5 ml) y 1,0 M ac. NaOH (5 ml, 5 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar un alcohol intermedio, *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi)-1-{3-[(6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato.

El intermedio de alcohol preparado como se describió anteriormente se trató con 4,0 M HCl en dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo se purificó por LCMS preparativa (columna Waters Sunfire™ C18, 19 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar dos diastereoisómeros del compuesto del título como polvos blancos.

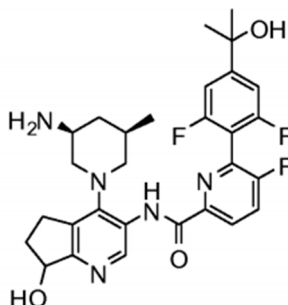
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención: 1,452 min. LCMS calc. para C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺ *m/z* = 558,2; encontrado: 558,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 5,29 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención: 1,556 min. LCMS calc. para C₂₈H₃₁F₃N₅O₄ (M+H)⁺ *m/z* = 558,2; encontrado: 558,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 0,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 67

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Una mezcla de 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (299 mg, 0,739 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (230 mg, 0,739 mmol) y HATU (562 mg, 1,48 mmol) en DMF (0,7 ml) y DIPEA (0,386 ml, 2,22 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%) para dar un intermedio amida, 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato.

El intermedio de amida preparado como se describe anteriormente se trató con THF (6 ml), MeOH (6 ml) y 1,0 M ac. NaOH (7,39 ml, 7,39 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida para dar un alcohol intermedio, *tert*-butilo ((3*S*,5*R*)-1-{3-[(6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato.

El intermedio de alcohol preparado como se describe anteriormente se trató con TFA (6 ml) y DCM (6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró. El residuo se purificó por preparación. LCMS (columna Waters SunFire™ C18, 19 mm × 100 mm, tamaño de partícula de 5 μm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 mL/min.) para proporcionar dos diastereoisómeros como polvos blancos.

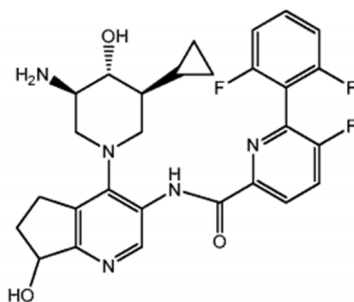
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención: 1,505 min. LCMS calc. para C₂₉H₃₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺ *m/z* = 556,3; encontrado: 556,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,37 (m, 1H), 0,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención: 1,599 min. LCMS calc. para C₂₉H₃₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺ *m/z* = 556,3; encontrado: 556,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,47 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,35 (m, 1H), 0,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

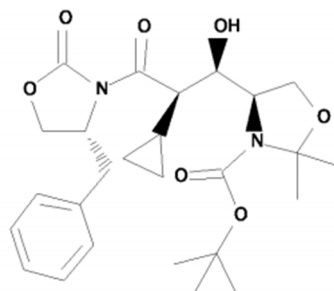
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 68

N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



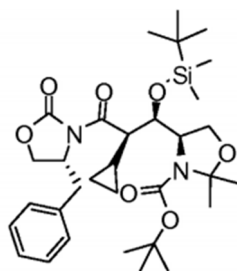
Paso 1. *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-2-ciclopropilo-1-hidroxi-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



A una solución a -40°C de (4*R*)-4-bencilo-3-(ciclopropilacetilo)-1,3-oxazolidina-2-ona (2,0 g, 7,7 mmol) en DCM anhidro (45 ml), una solución de tetracloruro de titanio 1,0 M en DCM (9,3 ml) se añadió gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno para formar una suspensión amarilla. Después de 10 minutos, se añadió DIPEA (3,36 ml, 19,3 mmol) gota a gota, cambiando el color de amarillo a morado oscuro. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a -20°C mientras se agitaba durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -40°C y una solución de *terc-butilo* (4*R*)-4-formilo-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,8 g, 7,85 mmol) (Aldrich) en DCM anhidro (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a 0°C durante 1 hora y luego se dejó agitar durante 1,5 horas adicionales a 0°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl saturado (acuoso) (15 ml).

Después de la separación de las dos capas que resultaron, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía flash (120 g gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-60%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,9 g, 50%). LC/MS (ESI) *m/z* calc. para C₂₆H₃₆N₂O₇Na: 511,2 [M+Na]⁺, encontrado 511,1.

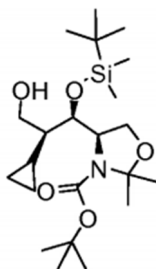
Paso 2. *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-2-ciclopropilo-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



A una solución de -40°C de *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-2-ciclopropilo-1-hidroxi-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,80 g, 3,68 mmol) en DCM anhidro (10 ml), 2,6-lutidina (0,85 ml, 7,3 mmoles) se añadió en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de *terc-butilo*dimetilsililo (1,1 ml, 4,9 mmol) en DCM anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con 1,2-dicloroetano y se enfrió a 0°C antes de la inactivación con saturado NaHCO₃ (ac.). Tras la separación de las dos capas que resultaron, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía flash (120 g gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (2,1 g, 95%). LC/MS (ESI) *m/z* calc. para C₃₂H₅₀N₂O₇SiNa: 625,3 [M+Na]⁺, encontrado 625,1.

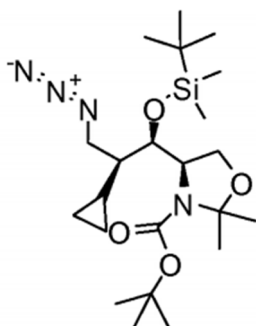
Paso 3. *terc-butilo* (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-1-[[*terc-butilo*(dimetilo)sililo]oxi]-2-ciclopropilo-3-hidroxipropilo)-2,2-dimetilo-1,3-

oxazolidina-3-carboxilato



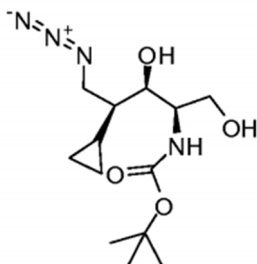
Una solución de *tert*-butilo (4*R*)-4-((1*R*,2*R*)-3-[(4*R*)-4-bencilo-2-oxo-1,3-oxazolidina-3-ilo]-1-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-2-ciclopropilo-3-oxopropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (3,3 g, 5,5 mmol) en THF anhidro (50 ml) y EtOH (1 ml) se enfrió a -30°C antes de la adición de tetrahidroborato de litio (0,24 g, 11 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 20 h. La mezcla de reacción cruda se diluyó con éter dietílico (36 ml) y se enfrió a 0°C antes de la adición de 1 M NaOH (ac.) (36 ml). Tras la separación de las capas que dieron resultantes, la capa acuosa se extrajo con EtOAc varias veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,27 g, 54%). LC/MS (ESI) *m/z calc.* para C₂₂H₄₃NO₅SiNa: 452,3 [M+Na]⁺, encontrado 452,0.

Paso 4. *tert*-butilo (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-3-azido-1-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-2-ciclopropilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato



A una solución de *tert*-butilo (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-1-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-2-ciclopropilo-3-hidroxipropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,3 g, 3,0 mmol) y trifenilfosfina (1,6 g, 6,1 mmol) en THF anhidro (20 ml), DIAD (1,2 ml, 5,9 mmol) se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. Al finalizar la adición, se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos luego se añadió azida difenilfosfónica (1,3 ml, 6,2 mmol) en THF anhidro (1,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos al 0-15%) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo claro (1,18 g, 86%). LC/MS (ESI) *m/z calc.* para C₁₇H₃₅N₄O₂Si: 355,30 [M-Boc+H]⁺, encontrado: 355,1.

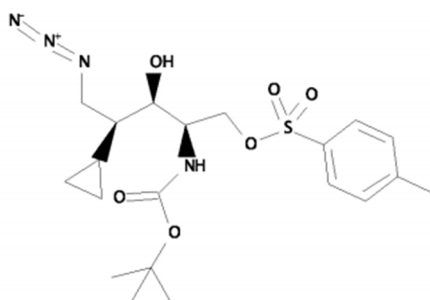
Paso 5. *tert*-butilo (2*R*,3*R*,4*S*)-5-azido-4-ciclopropilo-1,3-dihidroxipentano-2-ilcarbamato



Una solución de *tert*-butilo (4*R*)-4-((1*R*,2*S*)-3-azido-1-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-2-ciclopropilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,16 g, 2,55 mmol) en MeOH (5 ml) se enfrió en un baño de hielo, luego se añadió TFA

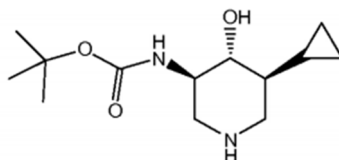
(4,9 ml, 64 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se evaporó azeotrópicamente con tolueno varias veces. El residuo se disolvió luego en DCM anhidro (18 ml) y DIPEA (0,99 g, 7,6 mmol) y se añadieron di-*tert*-butilo dicarbonato (0,84 g, 3,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 g de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc/DCM) para proporcionar el producto deseado (0,33 g, 43%) y *tert*-butilo [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-3-ciclopropilo-1-(hidroximetilo)butilo]carbamato (0,50 g, 50%). LCMS (ESI) *calc.* para C₁₃H₂₅N₄O₄ [M+H]⁺ *m/z* = 301,2, encontrado: 301,2. para *tert*-butilo [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-2-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-3-ciclopropilo-1-(hidroximetilo)butilo]carbamato: LCMS (ESI) *calc.* para C₁₉H₃₈N₄O₄SiNa [M+Na]⁺ *m/z* = 437,3, encontrado 437,0.

Paso 6. (2*R*,3*R*,4*S*)-5-Azido-2-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-ciclopropilo-3-hidroxipentilo 4-metilbencenosulfonato



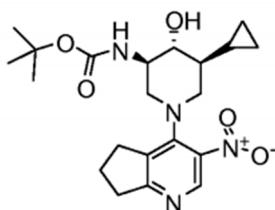
A una solución de *tert*-butilo [(1*R*,2*R*,3*S*)-4-azido-3-ciclopropilo-2-hidroxi-1-(hidroximetilo)butilo]carbamato (0,435 g, 1,45 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,055 g, 0,20 mmol) y cloruro de para-toluenosulfonilo (0,55 g, 2,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y H₂O (3 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 3 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (40 g de columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (506 mg, 77%). LCMS (ESI) *calc.* para C₁₅H₂₃N₄O₄S [M+H-Boc+H]⁺ *m/z* = 355,2, encontrado 355,1.

Paso 7. *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-3-ilo]carbamato



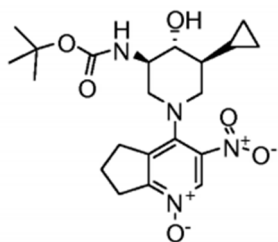
Una mezcla de (2*R*,3*R*,4*S*)-5-azido-2-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-ciclopropilo-3-hidroxipentilo 4-metilbencenosulfonato (0,506 g, 1,11 mmol), DIPEA (0,31 ml, 1,8 mmol), y 10% de paladio (base seca) sobre carbón activado (húmedo, Degussa tipo E101 NE/W) (0,1 g) en MeOH (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno introducida a través de un globo. Después de 3 h, la mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los sólidos se lavaron a fondo con MeOH. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido. El producto bruto se usó directamente en la reacción de desplazamiento posterior sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z calc.* para C₁₃H₂₅N₂O₃ 257,2 [M+H]⁺, encontrado 257,2.

Paso 8. *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-ciclopropilo-4-hidroxi-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



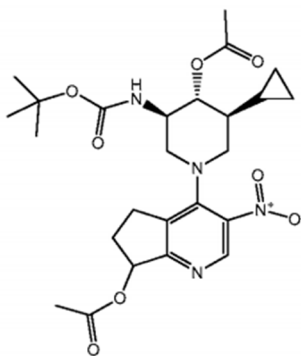
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (0,094 g, 0,47 mmol), *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-3-ilo]carbamato (0,13 g, 0,51 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml) se calentó a 90°C durante 2 días. El producto deseado precipitó parcialmente de la mezcla de reacción y se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto puro del subtítulo (0,080 g). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna instantánea (20 g de columna de gel de sílice, eluyendo con 0-15% de MeOH/DCM) para proporcionar un compuesto adicional del subtítulo (0,034 g, total 0,114 g, 58%). LCMS (ESI) *m/z* calc. para C₂₁H₃₁N₄O₅ 419,2 [M+H]⁺, encontrado 419,1.

Paso 9. *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-ciclopropilo-4-hidroxi-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



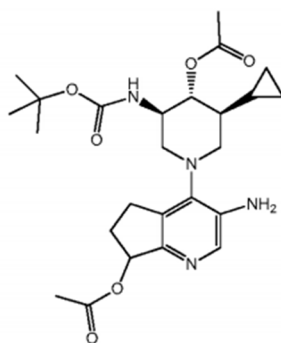
Una solución de *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-ciclopropilo-4-hidroxi-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,113 g, 0,270 mmol) en DCM anhidro (2,5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió mCPBA (0,080 g, 0,33 mmol, 4 × 0,020 g) en porciones. Después de 15 min., la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó por la adición de una solución de Na₂S₂O₃ (0,051 g, 0,32 mmol) en agua (1 ml) seguido de 4 M ac. NaOH (1 ml). Las capas se separaron y la fracción orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna instantánea (20 g de columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH/EtOAc al 0-30%) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,050 g, 43%). LCMS (ESI) *m/z* calc. para C₂₁H₃₁N₄O₆ 435,2 [M+H]⁺, encontrado 435,0.

Paso 10. 4-{(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(Acetiloxi)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-ciclopropilpiperidina-1-ilo}-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Se añadió Ac₂O (1,30 ml, 13,8 mmol) a *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-5-ciclopropilo-4-hidroxi-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,050 g, 0,12 mmol) y la solución resultante se calentó a 90°C en un vial sellado durante 16 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se enfriaron a 0°C y solución saturada ac. NaHCO₃ se añadió. Después de agitar durante 15 min., las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,055 g, 92%), que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior. LCMS (ESI) *m/z* calc. para C₂₅H₃₅N₄O₈ 519,2 [M+H]⁺, encontrado 519,1.

Paso 11. (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(Acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo]-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-ciclopropilpiperidina-4-ilo acetato



Una solución de 4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-4-(acetiloxi)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-ciclopropilpiperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (0,055 g, 0,11 mmol) en MeOH (5,0 mL) y EtOAc (1,0 mL) se desoxigenó y purgó con nitrógeno antes de la adición de 10% de paladio (base seca) en carbón activado (húmedo, Degussa tipo E101 NE/W) (0,025 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno, introducida a través de un globo, durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los sólidos se lavaron a fondo con EtOAc y MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,052 g, 100%). LCMS (ESI) *m/z* calc. para C₂₅H₃₇N₄O 6 489,3 [M+H]⁺, encontrado 489,0.

Paso 12. *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

A una mezcla de 6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (0,028 g, 0,11 mmol), HATU (0,056 g, 0,15 mmol) y DIPEA (0,051 mL, 0,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,4 mL) se añadió a una solución de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[7-(acetiloxi)-3-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo]-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-ciclopropilpiperidina-4-ilo acetato (0,050 g, 0,10 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 mL) y H₂O (3 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 3 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se disolvió en THF (1,3 mL) y MeOH (0,4 mL) y a esto se añadió 1 M ac. NaOH (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 mL) y se neutralizó mediante la adición de 1 M ac. HCl para ajustar el pH a -7. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 3 mL) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se disolvió en 4 M HCl en 1,4-dioxano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se redisolvió en MeOH (5 mL) y se neutralizó mediante la adición de NH₄OH saturado. La mezcla de reacción bruta se purificó por masa activa HPLC preparativa de columna Waters Sunfire™ C18 (19 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 mL/min.) para proporcionar los dos diastereoisómeros de 7-hidroxilo del compuesto del título como dos picos.

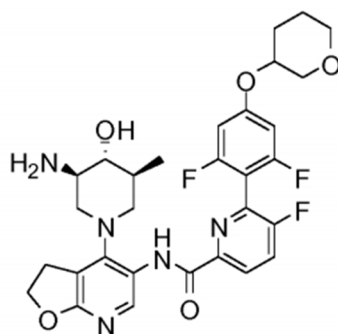
Diastereoisómero 1. Primer pico (12,4 mg). Tiempo de retención 1,09 min., LCMS (ESI) *m/z* calc. para C₂₈H₂₉F₃N₅O₃ 540,2 [M+H]⁺, encontrado 540,0.

Diastereoisómero 2. Segundo pico (10,4 mg) Tiempo de retención 1,16 min, LCMS (ESI) *m/z* calc. para C₂₈H₂₉F₃N₅O₃ 540,2 [M+H]⁺, encontrado 540,0.

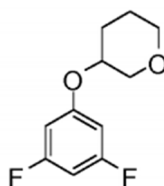
Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título.

Ejemplo 69

***N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahidro-2*H*-pirano-3-ilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida**

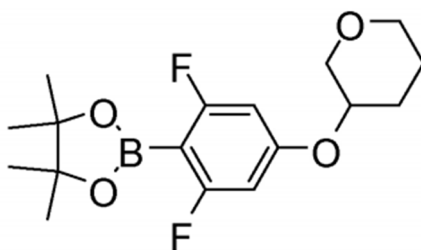


Paso 1. 3-(3,5-difluorofenoxi)tetrahidro-2H-pirano



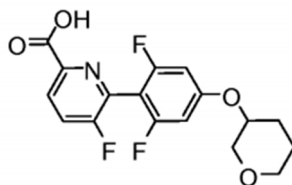
Una solución de 3,5-difluorofenol (1,15 g, 8,81 mmol), tetrahidro-2H-pirano-3-ol (0,900 g, 8,81 mmol), trifenilfosfina (2,31 g, 8,81 mmol) y DIAD (1,74 ml, 8,81 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante la noche. Luego, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30%). La purificación proporcionó 1,43 g (75,8%) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

Paso 2. 3-[3,5-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenoxi]tetrahidro-2H-pirano



A una mezcla de 3-(3,5-difluorofenoxi)tetrahidro-2H-pirano (1,42 g, 6,63 mmol) en THF (26 ml) a -78°C, una solución de *n*-BuLi en hexanos (1,6 M; 10,4 ml, 16,6 mmol) se añadió lentamente a través de un embudo de goteo. Cuando se completó la adición, la mezcla se mantuvo a -78°C durante 1 h. Luego se añadió en una porción 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (4,06 ml, 19,9 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. LCMS calc. para C₁₇H₂₄BF₂O₄ (M+H)⁺ *m/z* = 341,2; encontrado: 341,1.

Paso 3. 6-[2,6-difluoro-4-(tetrahidro-2H-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico



Una mezcla de 3-[3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenoxi]tetrahidro-2H-pirano (0,436 g, 1,28 mmol), metilo 6-bromo-5-fluoropiridina-2-carboxilato (0,300 g, 1,28 mmol) y DIPEA (0,67 mL, 3,8 mmol) en 1,4-

dioxano (6 mL) y agua (0,3 mL) se purgó con nitrógeno y luego se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (65,5 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120°C durante 40 minutos, luego se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar metilo 6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato.

El metilo 6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxilato se trató con THF (2 ml), MeOH (2 ml) y 1,0 M ac. NaOH (2 ml, 2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes orgánicos volátiles se eliminaron y el residuo se neutralizó a pH 5-6 con 1 M HCl. El sólido que precipitó se filtró, se enjuagó con agua y se secó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. LCMS calc. para C₁₇H₁₅F₃NO₄ (M+H)⁺ *m/z* = 354,1; encontrado: 353,9.

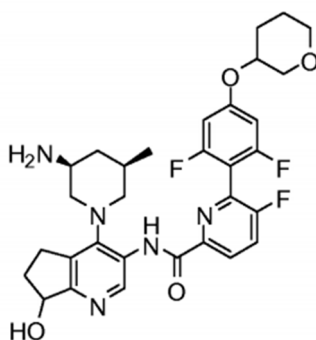
Paso 4. *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida

Una mezcla de *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (20 mg, 0,042 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (18 mg, 0,050 mmol) y HATU (32 mg, 0,084 mmol) en DMF (0,10 mL) y DIPEA (22 L, 0,13 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%) para producir el intermedio amida, *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-1-{5-[(6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo]amino}-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato.

El intermedio de amida preparado como se describió anteriormente se trató con 4,0 M HCl en dioxano (1 ml, 4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la solución se concentró y el residuo se purificó por LCMS preparativa (columna Waters SunFire™ C18, 19 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros de la configuración del compuesto de título (*S*) y (*R*) del tetrahidropirano) como un polvo blanco. LCMS calc. para C₃₀H₃₃F₃N₅O₅ (M+H)⁺ *m/z* = 600,2; encontrado: 600,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,7 y 4,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,7 y 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 4,46 (m, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,52 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 0,65 (2 d, 3H)) ppm.

Ejemplo 70

***N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida**



Una mezcla de 3-amino-4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato (30 mg, 0,074 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (26 mg, 0,074 mmol) y HATU (56 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,3 mL) y DIPEA (39 L, 0,22 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%) para proporcionar un intermedio amida, 4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo]amino]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ilo acetato.

El intermedio de amida se trató con THF (0,7 ml), MeOH (0,7 ml) y 1,0 M ac. NaOH (0,74 ml, 0,74 mmol) se agitó a

temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminaron los disolventes orgánicos volátiles. El residuo se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un alcohol intermedio, *tert*-butilo ((3*S*,5*R*)-1-{3-[(6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-4-ilo}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato.

El alcohol intermedio preparado anteriormente se trató con 4,0 M HCl en dioxano (1 ml, 5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por LCMS preparativa (columna Waters SunFire™ C18, 19 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía NH₄OH al 0,1%, a velocidad de flujo de 30 ml/min.) para dar dos diastereoisómeros separados del compuesto del título como polvos blancos.

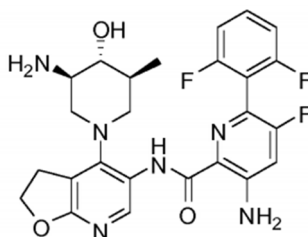
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención: 1,204 min. LCMS calc. para C₃₁H₃₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺ *m/z* = 598,3; encontrado: 598,0.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención: 1,283 min. LCMS calc. para C₃₁H₃₅F₃N₅O₄ (M+H)⁺ *m/z* = 598,3; encontrado: 598,0.

Los diastereoisómeros se asignan tentativamente como los diastereoisómeros separados (7*R*) y (7*S*) del compuesto del título, siendo cada uno una mezcla de diastereoisómeros que tienen una configuración (*R*) y (*S*) del anillo de tetrahidropirano.

Ejemplo de referencia 71

3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

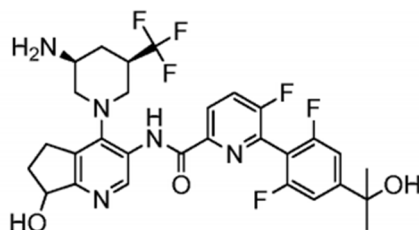


Una mezcla de *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-{[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (62 mg, 0,13 mmol), 3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (48 mg, 0,13 mmol) y HATU (99 mg, 0,26 mmol) en DMF (0,20 mL, 2,6 mmol) y DIPEA (68 µL, 0,39 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc/hexanos (50-100%) para generar un intermedio amida, *tert*-butilo [2-[(4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-{[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi}-5-metilpiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo]aminocarbonilo)-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-3-ilo]carbamato.

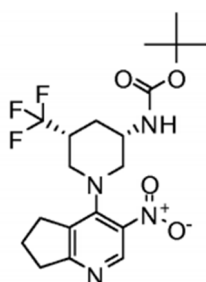
El intermedio de amida preparado como se describió anteriormente se trató con 4,0 M HCl en dioxano (2 ml, 8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por LCMS preparativa (columna Waters Sunfire™ C18, 19 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, en velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el producto deseado como un polvo blanco. LCMS calc. para C₂₅H₂₆F₃N₆O₃ (M+H)⁺ *m/z* = 515,2; encontrado: 515,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (br s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 0,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 72

N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Paso 1. *terc*-butilo [1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato



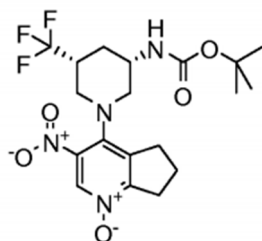
Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (0,34 g, 1,7 mmol), *cis-terc*-butilo [5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,50 g, 1,9 mmol) en alcohol isopropílico (1,0 g) y DIPEA (1,0 ml, 5,7 mmol) se agitó a 110°C durante 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® (columna de 40 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 70% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo pálido (0,37 g, 50%). LCMS calc. para $C_{19}H_{26}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z = 431,2; encontrado: 431,0. El material se sometió a HPLC quiral (columna Phenomenex Lux® Cellulose 4, 21, 2 x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micras; Fase móvil: EtOH al 7% en hexanos; Velocidad de flujo: 18 ml/min. isocrático; Carga de la columna: 10 mg/inyección; Tiempo de ejecución: 24 minutos) para dar dos enantiómeros separados del compuesto del subtítulo.

Enantiómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 16,2 min.

Enantiómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 19,1 min.

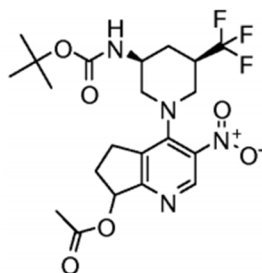
El enantiómero 1 se asigna provisionalmente como *terc*-butilo [(3*R*,5*S*)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato y enantiómero 2 se asigna provisionalmente como el *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato.

Paso 2. *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato



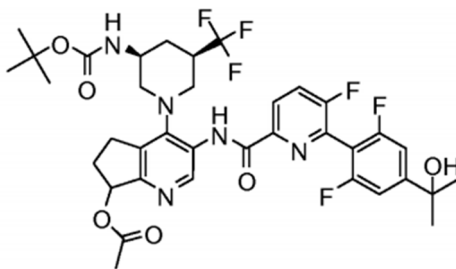
Se añadió mCPBA (0,16 g, 0,93 mmol) a una solución de *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,16 g, 0,37 mmol) (segundo pico, producto puro resuelto en HPLC quiral del paso anterior) en DCM (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con ac. $Na_2S_2O_3$, a continuación, 1 M NaOH, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un aparato CombiFlash® (columna de 20 g) eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos seguido de MeOH/EtOAc (0-30%) para dar 0,10 g (60%) del compuesto de subtítulo como un sólido rojizo. Se recuperaron 0,033 g de material de partida sin reaccionar. LCMS calc. para $C_{19}H_{26}F_3N_4O_5$ (M+H)⁺ m/z = 447,2; encontrado: 446,9.

Paso 3. 4-[(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



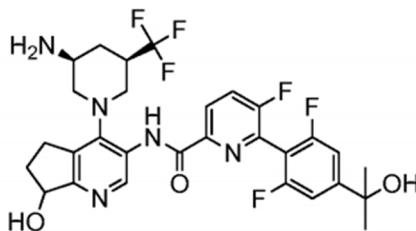
Una mezcla de *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(3-nitro-1-oxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamatato de metilo (0,100 g, 0,224 mmol) en Ac₂O (1,5 ml, 16 mmol) se agitó a 90°C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida a 60°C. El residuo se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó rápidamente con 1N NaOH. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se condensaron y se colocaron en columnas sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (0,085 g, 78%). LCMS calc. para C₂₁H₂₈F₃N₄O₆ (M+H)⁺ *m/z* = 489,2; encontrado: 489,0.

Paso 4. 4-[(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato



Una mezcla de 3-amino-4-[(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (0,010 g, 0,022 mmol), 6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (0,0082 g, 0,026 mmol), HATU (0,022 g, 0,057 mmol) en DMF (0,06 ml) y DIPEA (0,011 ml, 0,065 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución de 1 N NaOH y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón. LCMS calc. para C₃₆H₄₀F₆N₅O₆ (M+H)⁺ *m/z* = 752,3; encontrado: 752,0.

Paso 5. N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida



Una mezcla de 4-[(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-3-[(6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-ilo)carbonilo)amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (0,015 g, 0,020 mmol) en MeOH (0,8 ml), THF (0,8 ml) y 1,0 M ac. NaOH (0,8 ml, 0,8 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La solución se concentró luego a presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,20 ml, 0,80 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en 4,5 ml de MeOH, se neutralizó con solución de NH₄OH y se purificó por LCMS preparativa (columna Waters SunFire™ C18, 19 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 µm, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar dos diastereoisómeros separados

del compuesto del título como polvos blancos.

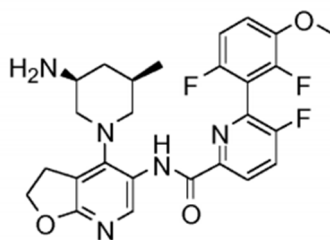
Diastereoisómero 1. Primer pico. Tiempo de retención 1,24 min., LCMS calc. para $C_{29}H_{30}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$ $m/z = 610,2$; encontrado: 610,0.

Diastereoisómero 2. Segundo pico. Tiempo de retención 1,32 min., LCMS calc. para $C_{29}H_{30}F_6N_5O_3$ $(M+H)^+$ $m/z = 610,2$; encontrado: 610,0.

Los diastereoisómeros corresponden a los diastereoisómeros (7R) y (7S) del compuesto del título, N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida y N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida. Los enantiómeros alternativos, N-{4-[(3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida y N-{4-[(3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida, se preparan por una ruta análoga comenzando por el uso de *tert*-butilo [(3R,5S)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (enantiómero 1) del paso 1.

Ejemplo 73

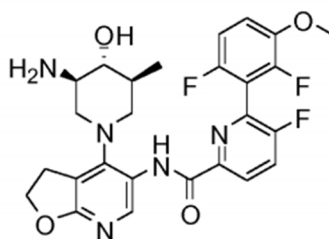
N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida



A una mezcla de 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (232 mg, 0,492 mmol), *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (152 mg, 0,436 mmol) y HATU (513 mg, 1,35 mmol) en DMF (3,0 ml), se añadió DIPEA (298 mg, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió DCM (2,0 ml) seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (65,9 mg, 29%). LCMS calc. para $C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 514,2$; encontrado 514,0. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,42 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,7, 4,0$ Hz, 1H), 8,20 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,39 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,26 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,41-1,17 (m, 3H), 0,64-0,55 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 74

N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida

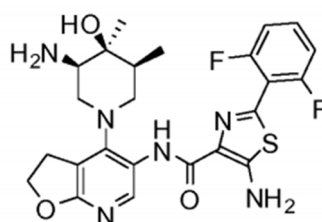


A una mezcla de 6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-ácido carboxílico (176 mg, 0,372 mmol), *tert*-butilo ((3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo)oxi]-5-metilpiperidina-3-

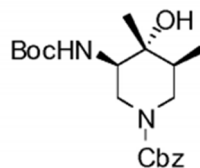
ilo)carbamato (152 mg, 0,317 mmol) y HATU (374 mg, 0,983 mmol) en DMF (3,0 mL) DIPEA (238 mg, 1,84 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió DCM (2,0 ml) seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 32%). LCMS calc. para C₂₆H₂₇F₃N₅O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 530,2; encontrado 530,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,41 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,36 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 1H), 1,66 (br, 2H), 1,48-1,36 (m, 1H), 0,69 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo de referencia 75

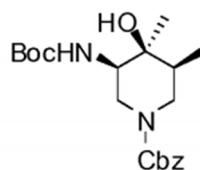
5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*S*, 5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina -5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



*Paso 1. Bencilo (3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato*

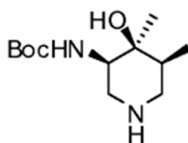


*y bencilo (3*R*,4*S*, 5*S*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato*



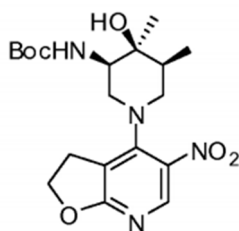
Se añadió bencilo (3*R*,5*S*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-oxopiperidina-1-carboxilato (466 mg, 1,29 mmol) a un vial secado al horno equipado con una barra de agitación magnética. El vial se selló con un septo con PTFE y se mantuvo bajo una atmósfera de N₂. Una solución de LaCl₃·2LiCl en THF (de Aldrich, 0,6 M, 6,50 ml, 3,90 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se enfrió a -10°C. Se añadió lentamente una solución de cloruro de metilmagnesio en THF (3,0 M; 1,30 ml, 3,90 mmol). Después de agitar a -10°C durante 1,5 h, la reacción se interrumpió con solución acuosa saturada NH₄Cl y la solución se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía TFA al 0,05%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar bencilo (3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (81 mg, 17%), tiempo de retención 2,085 min.: LCMS calc. para C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺: *m/z* = 401,2; encontrado 401,0; y bencilo (3*R*,4*S*,5*S*)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (100 mg, 21%), tiempo de retención: 2,247 min., LCMS calc. para C₂₀H₃₀N₂NaO₅ (M+Na)⁺: *m/z* = 401,2; encontrado 401,0.

*Paso 2. terc-butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato*



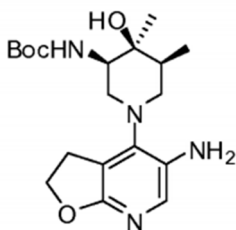
A una solución agitada de bencilo (3*R*,4*S*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato (100 mg, 0,265 mmol) en MeOH (5,0 mL), se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (33 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 3 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH), y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (60 mg, 92%). LCMS calc. para C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 245,2; encontrado 245,0.

Paso 3. *tert*-butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato



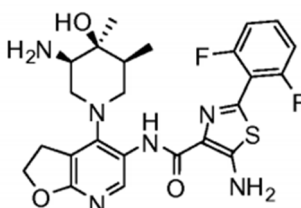
A un vial que contiene 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina (76 mg, 0,26 mmol) y *tert*-butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato (60 mg, 0,24 mmol), se añadió EtOH (2,0 ml), seguido de DIPEA (114 mg, 0,883 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido espumoso amarillo (68 mg, 69%). LCMS calc. para C₁₉H₂₉N₄O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 409,2; encontrado 409,0.

Paso 4. *tert*-butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato



A una solución agitada de *tert*-butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (68 mg, 0,17 mmol) en MeOH (3,0 ml), se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (25 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 6 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH) y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (62 mg, 98%). LCMS calc. para C₁₉H₃₁N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 379,2; encontrado 379,0.

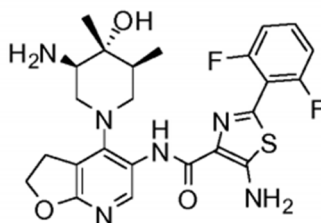
Paso 5. 5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



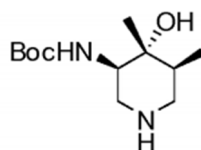
A una mezcla de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (75 mg, 0,21 mmol), *tert*-butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato (62 mg, 0,16 mmol) y HATU (196 mg, 0,515 mmol) en DMF (2,0 mL), se agregó DIPEA (123 mg, 0,952 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (2,0 ml) al residuo resultante seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 29%). LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O 3S (M+H)⁺: *m/z* = 517,2; encontrado 517,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,47 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,39 (br, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 76

5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida

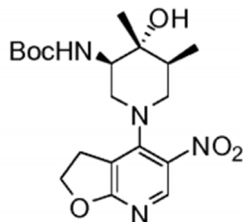


Paso 1. tert-butilo [(3R,4R,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato



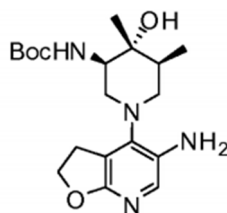
A una solución agitada de bencilo (3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato (81 mg, 0,21 mmol) en MeOH (4,0 mL), se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (29 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH), y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (46 mg, 88%). LCMS calc. para C₁₂H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 245,2; encontrado 245,0.

*Paso 2. tert-butilo [(3R,4R,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetil-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato*



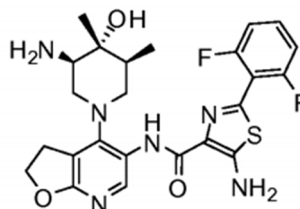
A un vial que contiene 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina (59 mg, 0,20 mmol) y *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato (46 mg, 0,19 mmol) se añadió EtOH (2,0 ml), seguido de DIPEA (100 mg, 0,772 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido espumoso amarillo (51 mg, 67%). LCMS calc. para C₁₉H₂₉N₄O₆ (M+H)⁺: *m/z* = 409,2; encontrado 409,0.

*Paso 3. tert-butilo [(3R,4R,5S)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato*



A una solución agitada de *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-4,5-dimetilo-1-(5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (51 mg, 0,13 mmol) en MeOH (3,0 ml), se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (19 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 6 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH) y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (44 mg, 92%). LCMS calc. para C₁₉H₃₁N₄O₄ (M+H)⁺: *m/z* = 379,2; encontrado 379,0.

Paso 4. 5-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida



A una mezcla de 5-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (55 mg, 0,15 mmol), *tert*-butilo [(3*R*,4*R*,5*S*)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-4-ilo)-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-3-ilo]carbamato (44 mg, 0,12 mmol) y HATU (134 mg, 0,353 mmol), se añadió DMF (2,0 ml), seguido de DIPEA (86 mg, 0,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (2,0 ml) al residuo resultante seguido de TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando RP-HPLC (columna XBridge™ C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 34%). LCMS calc. para C₂₄H₂₇F₂N₆O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 517,2; encontrado 517,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,37 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,46 (br, 2H), 0,92 (s, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo A. Ensayos de enzimas Pim

Ensayos de quinasa Pim-1 y Pim-3: se realizaron reacciones de 20 µl en placas de poliestireno de 384 pocillos blancas salpicadas con 0,8 µl de compuesto/DMSO en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01%, MgCl₂ 5 mM, 0,01% BSA, DTT 5 mM), que contiene sustrato peptídico BAD marcado con biotina 0,05 µM (AnaSpec 62269), ATP 1 mM y 2,5 pM (Pim-1, Invitrogen PV3503) o 1,25 pM (Pim-3, Millipore 14-738) enzima durante 1 h a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL de tampón STOP (Tris 150 mM, pH = 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 75 mM, Tween-20 al 0,01%, BSA al 0,3%) suplementado con anticuerpo Fosfo-Bad (Ser112) (Señalización celular 9291) diluido 666 veces, y perlas donadoras de estreptavidina (PerkinElmer 6760002) junto con perlasceptoras de proteína A (PerkinElmer 6760137) a 15 µg/ml cada una. La suplementación del tampón STOP con perlas y la detención de las reacciones se realizaron bajo luz reducida. Antes de las reacciones de detención, el tampón STOP con perlas se preincubó durante 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente. Después de detener las reacciones, las placas se incubaron durante 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente antes de leer en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech) bajo luz reducida.

Reacciones de ensayo de quinasa Pim-2 20 µl se realizaron en placas de poliestireno blancas de 384 pocillos salpicadas de 0,8 µl de compuesto/DMSO en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 5 mM MgCl₂, 0,01% de BSA, DTT 5 mM), que contiene sustrato peptídico CREBtide marcado con fluoresceína 0,05 µM (Invitrogen PV3508), ATP 1 mM y enzima 1 nM (Invitrogen PV3649) durante 2 h a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL de tampón de dilución TR-FRET (Invitrogen PV3574) con EDTA 30 mM y anticuerpo LanthaScreen Tb-CREB pSer133 1,5 nM (Invitrogen PV3566). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech).

Los compuestos de la invención que tiene un Cl₅₀ de 2 µM o menos cuando se probaron para actividad de quinasa PIM bajo el ensayo de condiciones descritas anteriormente se consideran activos.

Aunque los ensayos *in vitro* anteriores se llevan a cabo con compuestos ATP 1 mM, también se puede evaluar la potencia y la actividad *in vitro* frente a objetivos PIM utilizando condiciones K_m , donde la concentración de ATP se establece en el valor K_m y el ensayo es más sensible a actividad inhibitoria de PIM.

Ejemplo B. Ensayos celulares Pim

Uno o más compuestos de la invención se ensayaron para determinar la actividad inhibitoria de PIM de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares. Los compuestos de la invención que tiene un CI_{50} de 10 μM o menos cuando se prueban para actividad de quinasa PIM bajo las condiciones de ensayo celulares descritas a continuación se considerarían y se consideraron activos.

Ensayos de proliferación de células Pim

Las células KG-1A se compran en ATCC (Manassas, Virginia) y las células KMS.12.BM se compran en banco de células NIBIO, JCRB (Tokio, Japón) y se mantienen en los medios de cultivo recomendados, RPMI, 10% FBS (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium suplementado con 10% de suero fetal bovino) y IMDM 20% FBS (Medio de Dulbecco modificado de Iscove (MDM) con 20% de suero fetal bovino) (Mediatech, Manassas, Va.) respectivamente. Para medir la actividad de antiproliferación de los compuestos de prueba, ambas líneas celulares se colocan en placas con el medio de cultivo (2×10^3 células/pocillo/en 200 μL) en una unión ultrabaja de poliestireno de 96 pocillos (Costar®) en presencia o ausencia de un intervalo de concentración de compuestos de prueba. Después de 4 días, se agrega [3H]-timidina, 1 $\mu Ci/10 \mu L$ /pocillo (PerkinElmer, Boston, MA) en medio de cultivo al cultivo celular durante 16 h adicionales antes de que la radiactividad incorporada se separe por filtración con una cosechadora de microplacas Packard con agua a través de placas de filtro GF/B de fibra de vidrio prehumedecida al 0,3% de polietilenimina (Packard Bioscience/PerkinElmer, Boston, Massachusetts). La placa se mide por recuento de centelleo líquido con una sonda de centelleo TopCount® (PerkinElmer). La determinación de CI_{50} se realiza ajustando la curva de porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism® 5.0.

Ensayos de señalización de Pim pBAD

Las células KG-1A se compran de ATCC (Manassas, Virginia) y las células KMS.12.BM se compran del banco de células NIBIO, JCRB (Tokio, Japón) y se mantienen en los medios de cultivo recomendados, RPMI, FBS al 10% e IMDM 20% FBS (Mediatech, Manassas, Va.) respectivamente. Para medir la actividad inhibitoria de pBAD de los compuestos, las dos líneas celulares se cultivan en placas con medio de cultivo (1×10^6 /pocillo/100 μl para KG1A y 4×10^5 células/pocillo/en 100 μL de KMS12BM) en placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en V (Matrix, Thermo Fisher, EE.UU.) y se incubaron 30 min. a 37°C para normalizar la señalización celular del manejo. Los compuestos de prueba se agregan en un intervalo de concentración apropiado y se incuban adicionalmente durante 2,5 h para células KMS.12.BM y 4 h para células KG1-A. Las placas se centrifugan a 2000 RPM durante 10 min. y sobrenadantes aspirados. Se añaden 100 μl de tampón de lisis con inhibidores de proteasa (Cell Signaling Technologies, Danver, MA., Sigma, St Louis MO., EMD, EE.UU.) a los gránulos, se mezclan bien y se dejan en hielo durante 30 minutos. Los lisados se congelan durante la noche a -80°C. para medir la actividad de pBAD, se utiliza un kit de ELISA de señalización celular (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas) (ELISA de exploración de ruta de señalización celular pBAD ELISA). Se prueban 50 μL del lisado según el protocolo ELISA y el análisis de datos se realiza mediante software en un lector de placas SpectraMax® M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La determinación de CI_{50} se realiza ajustando la curva de porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism® 5.0.

Los datos obtenidos para los compuestos del Ejemplo, obtenidos usando los métodos descritos en el Ejemplo A, se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos de ensayo de enzima Pim

Ejemplo	Pim1 CI_{50} (nM)	Pim2 CI_{50} (nM)	Pim3 CI_{50} (nM)
1	+	+	+
2	>40	>2000 ¹	>40
3	+	+	+
4	+	>2000	+
5	+	+	+
6	+	>2000	+
7	+	+	+
8	+	>2000	+
9	+	+	+
10	+	++	+
11	+	++	+
12	+	+	+

(Continuación)

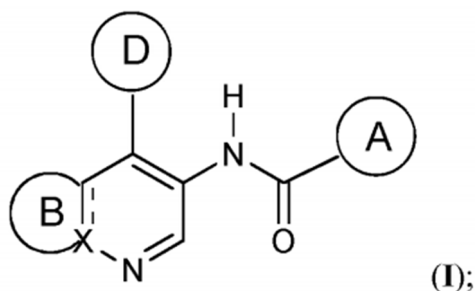
Ejemplo	Pim1 CI ₅₀ (nM)	Pim2 CI ₅₀ (nM)	Pim3 CI ₅₀ (nM)
13	+	>2000	+
14	+	+	+
15 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
15 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
16 (Diastereoisómero 1)	+	>2000	+
16 (Diastereoisómero 2)	+	>2000	+
17	+	++	+
18 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
18 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
19 (Diastereoisómero 1)	+	>2000	++
19 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
22 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
23 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
23 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
24	+	>2000	+
25	+	+	+
26	+	>2000	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	++	+
30	+	++	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	++	+
34	+	>2000	+
35	>40	>2000 ²	>40
36	+	+	+
37 (mezcla de diastereoisómeros)	+	+	+
37 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
37 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
44 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
45 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
45 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
46 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
46 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
47 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
47 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
48 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
48 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
49 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
49 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
50	+	++	+
51 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
51 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
52	+	+	+
53 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
53 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
54 (Diastereoisómero 1)	+	+	+

(Continuación)

Ejemplo	Pim1 CI_{50} (nM)	Pim2 CI_{50} (nM)	Pim3 CI_{50} (nM)
54 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
55 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
55 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
56 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
56 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
57	+	++	+
58 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
58 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
59 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
59 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
60 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
60 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
61 (Diastereoisómero 1)	+	>2000	>40
61 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
62 (Diastereoisómero 1)	+	++	+
62 (Diastereoisómero 2)	+	++	+
63 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
63 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
63 (Diastereoisómero 3)	+	+	+
63 (Diastereoisómero 4)	+	+	+
64 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
64 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
65	+	+	+
66 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
66 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
67 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
67 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
68 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
68 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
69	+	+	+
70 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
70 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
71	+	+	+
72 (Diastereoisómero 1)	+	+	+
72 (Diastereoisómero 2)	+	+	+
73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+
1000 nM < CI_{50} ≤ 10000 nM: +++ 100 nM < CI_{50} ≤ 1000 nM: ++ CI_{50} ≤ 100 nM: +. ^{1,2} El compuesto 2 inhibió Pim2 (100 nM < CI_{50} ≤ 1000 nM) y el compuesto 35 inhibió PIM2 (1000 nM < CI_{50} ≤ 10000 nM) a una concentración de K_m ATP en lugar de a 1 mM.			

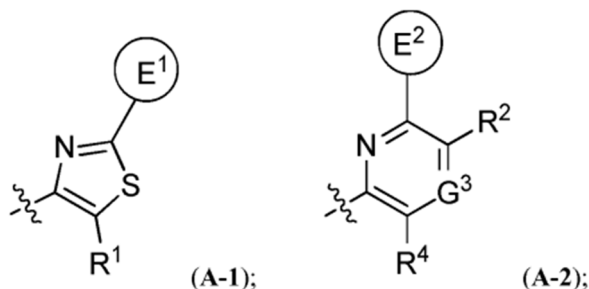
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

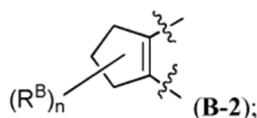


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C;
A, B y D son anillos;
el enlace --- representa un enlace C=C;
el anillo A tiene la fórmula (A-1) o (A-2):



en donde E¹ y E² son anillos;
el anillo B es de acuerdo con la fórmula (B-2):



en donde n se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

el anillo D es un anillo de piperidina, el cual está sustituido por sustituyentes k seleccionados independientemente de R^D, en donde k es 0, 1, 2 o 3;

el anillo E¹ es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^E;

el anillo E² es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^E;

G³ es N o CR³;

R¹ se selecciona de H, F y NH₂;

R² se selecciona de H, halo y CN;

R³ se selecciona de H, halo y CN;

R⁴ se selecciona de H, F y NH₂;

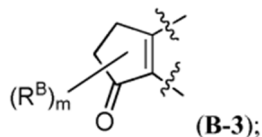
cada R^B se selecciona independientemente de Cy^B, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{a1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1} y oxo; en donde dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y sustituyentes C₂₋₆ alquino de R^B están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^B, halo, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{a1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

cada R^D se selecciona independientemente de Cy^D, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2},

$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ y oxo; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo y sustituyentes C_{2-6} alquinilo de R^D están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^D , halo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; cada R^E se selecciona independientemente de Cy^E , halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y oxo; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo y C_{2-6} alquinilo de R^E están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^E , halo, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.
 Cy^B , Cy^D y Cy^E se seleccionan independientemente de C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-10} cicloalquilo, sustituyentes de heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de Cy^B , Cy^D o Cy^E están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} es independientemente seleccionado de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o cualesquiera R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o cualesquiera R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o cualesquiera R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ y $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(O)OR^{a5} , OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ y $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, o cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(O)OR^{a5} , OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ y $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(O)R^{b5} , $\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(O)OR^{a5} , OC(O)R^{b5} , $\text{OC(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(O)OR}^{a5}$, $\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=NR}^{e5})\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, S(O)R^{b5} , $\text{S(O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$ y $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, $\text{di(C}_{1-4}\text{ alquilo)amino}$, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; o cualesquiera R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, $\text{di(C}_{1-4}\text{ alquilo)amino}$, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} haloalcoxi; y cada R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es de acuerdo con la fórmula (B-3):



en donde m es 0, 1 o 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) n es 0; o
- b) n es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) m es 0; o
- b) m es 1.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) cada R^B se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a1} y oxo; o
- b) cada R^B se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN y OR^{a1} ; o
- c) cada R^B se selecciona independientemente de CN, OH, metoxi y oxo; o
- d) cada R^B se selecciona independientemente de CN, OH y metoxi.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) el anillo B está no sustituido o sustituido por 1 sustituyente seleccionado de R^B ; o
- b) el anillo B está no sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde un átomo de nitrógeno del anillo D forma el enlace al resto de la molécula.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- 5 a) cada R^D se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; o
b) cada R^D se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, OR^{a2} y $NR^{c2}R^{d2}$.

10 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^D se selecciona independientemente de metilo, OH y NH_2 .

10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo D es un anillo de piperidina-1-ilo sustituido en la posición 3 por un grupo de amino.

11. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde.-

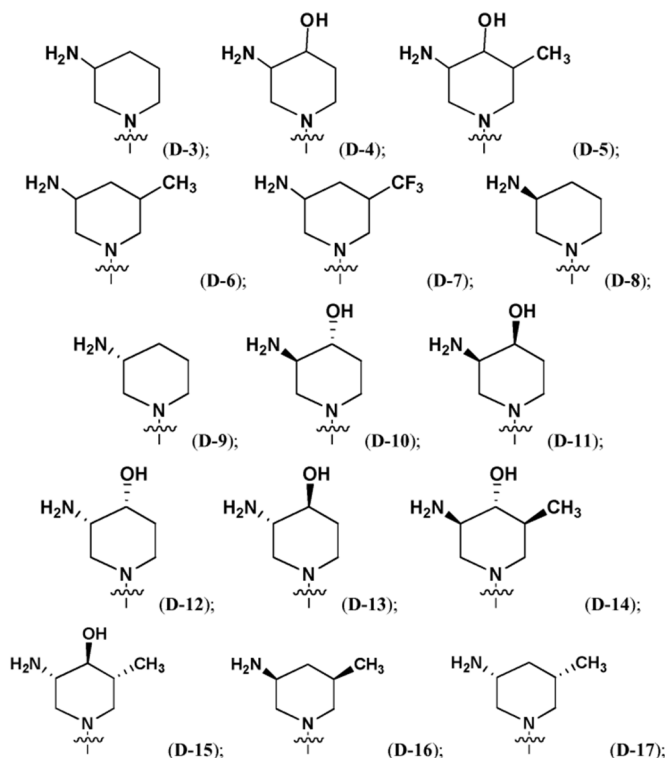
- a) la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formador del anillo D es (S); o
b) la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formador del anillo D es (R).

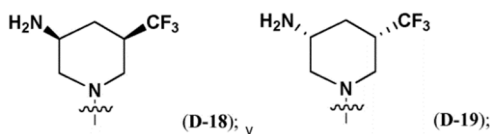
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde.-

- a) el anillo D es (3S)-aminopiperidina-1-ilo (3R,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3R,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3R,4R,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3R,4S,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo o (3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo; o
b) el anillo D es (3R)-aminopiperidina-1-ilo (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3S,4R)-3-amino-4-hidroxipiperidinilo, (3S,4R,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3S,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, (3S,4S,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo o (3S,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

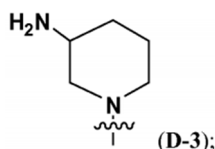
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) el anillo D es un grupo seleccionado de la fórmula (D-3)-(D-19):

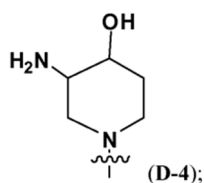




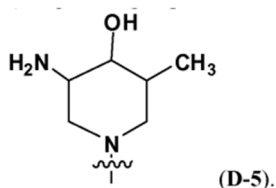
o
b) el anillo D es un grupo de fórmula (D-3):



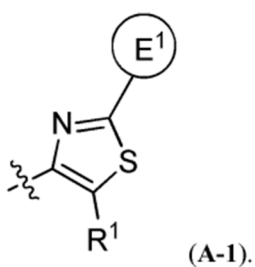
o
c) el anillo D es un grupo de fórmula (D-4):



o
d) el anillo D es un grupo de fórmula (D-5):



14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es de la fórmula (A-1):



15. El compuesto de la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de H y NH_2 .

16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo E^1 es fenilo que es 2,6-disustituido por sustituyentes independientemente seleccionados de R^E .

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^E se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

18. El compuesto de la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^E se selecciona independientemente de halo.

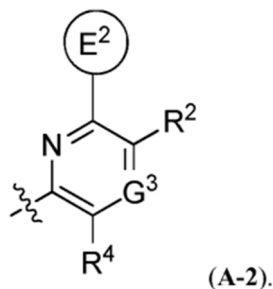
19. El compuesto de la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:-

- a) el anillo E^1 es fenilo que es 2,6-dihalo-sustituido; o
b) el anillo E^1 es 2,6-difluorofenilo.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:-

- a) G^3 es CR^3 ; o
b) G^3 es N.

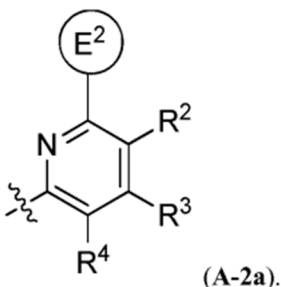
21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es de la fórmula (A-2):



22. El compuesto de la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) G^3 es CR^3 ; o
b) G^3 es N.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es de la fórmula (A-2a):



24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- a) R^2 es H o halógeno; o
b) R^2 es F.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 se selecciona de H y NH_2 .

27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo E^2 es fenilo que es 2,6-disustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de R^E .

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^E se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

29. El compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^E se selecciona independientemente de halo.

30. El compuesto de la reivindicación 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) el anillo E² es un fenilo que es 2,6-dihalo-sustituido; o
b) el anillo E² es 2,6-difluorofenilo.

5 **31.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde:-

- a) R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo; y/o
b) R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo; y/o
10 c) R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo.

32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en donde:-

- a) R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} son cada uno independientemente H o C₁₋₆ alquilo.
15 b) R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} son cada uno H.

33. El compuesto de la reivindicación 1:-

- a) seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
25 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
30 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-7-metilo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
35 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
40 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
45 5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
50 5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
55 5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
5-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
60 *N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-oxo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(4-etoxi-2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
65 *N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;

- 5-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluoro-3-metoxifenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-(3-amino-3-metilpiperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metiltio)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfinilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida; y
N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonyl)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida
N-{4-[3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida
N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-iloxi)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida; y
N-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida.

o

b) seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-metoxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
 5-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-ciano-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-2-(2,6-difluorofenilo)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

[illegible]

[illegible]

N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metilsulfonilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 5 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxamida;
 10 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)pirazina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 15 *N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-4,5-dimetilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 20 *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 25 *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 30 *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(metoximetilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 35 *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 40 *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 45 *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-5-ciclopropilo-4-hidroxipiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-ilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 50 *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-ilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(tetrahydro-2*H*-pirano-3-ilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 55 *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;
 60 *N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-[2,6-difluoro-4-(1-hidroxi-1-metiletilo)fenilo]-5-fluoropiridina-2-carboxamida;

34. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es *N*-(4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo)-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 36. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es *N*-(4-[(3*R*,4*R*,5*S*,7*R*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo)-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 37. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*,7*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-3-ilo}-6-(2,6-difluorofenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 38. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Un método para inhibir la enzima Pim1, Pim2 o Pim3 que comprende poner en contacto la enzima *in vitro* con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 40. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento de una enfermedad o afección que está asociada con un nivel elevado de expresión o actividad al menos uno de Pim1, Pim2 y Pim3.

41. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento del cáncer.

25 42. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar de acuerdo con la reivindicación 41, en donde:

- 30 a) el cáncer es un cáncer en el que la expresión o actividad de al menos uno de Pim1, Pim2 y Pim3 está regulada al alza; y/o
 b) el cáncer es un cáncer en el que se activa un oncogén; y/o
 c) el cáncer es un cáncer en el que se activa Myc o BCL2; y/o
 d) el cáncer es un tumor sólido o un cáncer hematológico; y/o
 35 e) el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, linfoma, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple; o
 40 f) el cáncer es cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemia mielógena aguda, linfoma difuso de células B grandes o mieloma múltiple; o
 g) el cáncer es cáncer de próstata; o
 h) el cáncer es cáncer pancreático; o
 i) el cáncer es leucemia mielógena aguda; o
 45 j) el cáncer es linfoma difuso de células B grandes; o
 k) el cáncer es mieloma múltiple.

43. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:

- 50 a) un método para tratar un trastorno mieloproliferativo; o
 b) un método de tratamiento de un trastorno mieloproliferativo, en el que el trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mielógena crónica, la mielofibrosis, mielofibrosis primaria, mielofibrosis con metaplasia mieloide, post-policitemia vera/trombocitemia mielofibrosis esencial,
 55 mielofibrosis trombocitemia post-esencial vera mielofibrosis o post-policitemia vera mielofibrosis.

44. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:

- 60 a) un método para tratar un trastorno inmunitario; o
 b) un método para tratar un trastorno inmunitario, en el que el trastorno inmunitario es una enfermedad autoinmune; o
 c) un método para tratar un trastorno inmunitario, en el que el trastorno inmunitario es esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, alergia alimentaria, asma, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal o colitis
 65 ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, divertículos, enfermedad de Grave, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, miastenia gravis,

vasculitis, tiroiditis autoinmune, dermatitis, psoriasis, esclerodermia, esclerosis sistémica, vitiligo, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Sjogren, glomerulonefritis o diabetes mellitis tipo I.

- 5 **45.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de aterosclerosis.
- 46.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para reducir la angiogénesis o metástasis tumoral.
- 10 **47.** Un compuesto de la reivindicación 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar el cáncer, en el que el cáncer es leucemia mielógena aguda.
- 48.** Un compuesto de la reivindicación 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cáncer, en el que el cáncer es linfoma difuso de células B grandes.
- 15 **49.** Un compuesto de la reivindicación 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento del cáncer, en el que el cáncer es mielofibrosis.