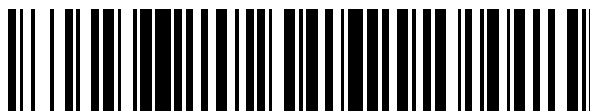


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 156**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2014 PCT/US2014/011487**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2014 E 14702167 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2943485**

54 Título: **Compuestos bicíclicos de carboxamida aromática útiles como inhibidores de quinasas Pim**

30 Prioridad:

14.01.2013 US 201361752249 P

15.03.2013 US 201361791275 P

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

10.01.2018

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
Experimental Station Route 141&Henry Clay
Road Building E336/207
Wilmington, Delaware 19880, US**

72 Inventor/es:

**LI, YUN-LONG;
BURNS, DAVID M.;
FENG, HAO;
XUE, CHU-BIAO;
WANG, ANLAI y
PAN, JUN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 649 156 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).

Compuestos bicíclicos de carboxamida aromática útiles como inhibidores de quinasas Pim**Descripción****5 CAMPO TÉCNICO**

[0001] La presente solicitud se refiere a compuestos farmacéuticamente útiles. La descripción proporciona nuevos compuestos así como sus composiciones y usos. Los compuestos inhiben la actividad de quinasas Pim y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de quinasas Pim incluyendo, por ejemplo, cánceres y otras enfermedades.

FONDO

[0002] Las quinasas de proteína regulan diversos procesos biológicos incluyendo el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación, formación de órganos, la morfogénesis, la neovascularización, la reparación de tejidos y la regeneración, entre otros. Las quinasas de proteínas también desempeñan papeles especializados en una serie de enfermedades humanas, incluido el cáncer. Los tres miembros de la familia de quinasa Pim, un ejemplo de una familia de quinasas de proteínas, se identificaron inicialmente como sitios de integración preferencial del virus de la leucemia de Moloney en modelos de cáncer de ratón. Aunque posee modesto pero medible actividad oncogénica solo, que potencian oncogenes pro-proliferativos y pro-supervivencia, por ejemplo, causando una aceleración dramática de limfomagenesis en ratones transgénicos Myc-transgénicos o Bcl2-transgénicos. Mikkers et al., Nature Genet., 2002, 32, 153 - 159; Shinto y col., Oncogene, 1995, 11, 1729-35.

[0003] Las tres quinasas no receptoras de serina/treonina PIM1, PIM2 y PIM3 regulan la proliferación celular y la supervivencia por el impacto de la transcripción de genes y la traducción de proteínas. Zippo, et al., Nature Cell Biol., 2007, 9, 932 - 44; Schatz, y col., J. Exp. Med., 2011, 208, 1799-1807. A diferencia de otras numerosas quinasas de proteína que requieren activación por fosforilación, las quinasas Pim se activan constitutivamente y los miembros de la familia tienen objetivos de sustrato y funciones biológicas solapantes, con diferencias entre los miembros de la familia dictados, en parte, por su distribución tisular variada. La expresión de las quinasas Pim es inducida por citoquinas y factores de crecimiento. Entre las citoquinas que activan la expresión de quinasa Pim se encuentran las citocinas que se 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 (por ejemplo, PBAD, p4EBP1). Por lo tanto, los inhibidores de quinasas Pim pueden potenciar regímenes que incluyen inhibidores de la vía JAK o la vía PI3K/AKT.

[0004] La sobreexpresión de quinasas Pim se detecta en una amplia variedad de cánceres hematológicos y sólidos. Se ha observado una sobreexpresión de varios miembros de la familia en el mieloma múltiple, la AML, el páncreas y el cáncer hepatocelular. Claudio et al., Blood, 2002, 100, 2175- 86; Amson et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1989, 86, 8857 - 61; Mizuki et al., Blood, 2003, 101, 3164 - 73; Li y otros, Canc. Res., 2006, 66, 6741 - 7; Fujii y otros, Int. J. Canc., 2005, 114, 209-18. La sobreexpresión de Pim1 se asocia con un mal pronóstico en el linfoma de células del manto, cáncer de esófago y cáncer de cabeza y cuello. Hsi y otros, Leuk. Lymph., 2008, 49, 2081-90; Liu y otros, 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. Gomez-Abad y otros, Blood, 2011, 118, 5517-27. La sobreexpresión se ve a menudo donde Myc está sobreexpresado y las quinasas Pim pueden transmitir resistencia a agentes quimioterapéuticos y radiación tradicionales. Chen et al., Blood, 2009, 114, 4150 - 57; Isaac y otros, Drug Resis. Updates, 2011, 14, 203-11; Hsu y col., Cancer Lett., 2012, 319, 214; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36.

[0005] Como tal, estos datos indican que la inhibición de quinasas Pim será útil para proporcionar un beneficio terapéutico en pacientes con cáncer.

[0006] Los datos de los ratones deficientes para uno o varios miembros de la familia quinasa Pim sugiere que el inhibidor pan-Pim tendría un perfil de toxicidad favorable. Los ratones triple knockout son viables, pero son un poco más pequeños que sus compañeros de camada de tipo salvaje. Mikkers et al., Mol. Cell. Biol., 2004, 24, 6104-15. Dado que las quinasas Pim también están implicadas en una variedad de respuestas inmunológicas e inflamatorias y estas indicaciones requieren fármacos con menos efectos secundarios, se espera que los inhibidores de quinasa Pim sean útiles en el tratamiento de pacientes con colitis (Shen et al., Dig. Dis. Sci., 2012, 57, 1822-31), alergia a los cacahuetes (Wang y col., 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", 26º Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación en Esclerosis Múltiple, 13-16 de octubre de 2010, Gotemburgo, Suecia, Poster 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.

[0007] Las quinasas Pim por lo tanto han sido identificadas como dianas útiles para los esfuerzos de desarrollo de drogas. Swords y otros, Curr. Drug Targets, 2011, 12 (14), 2059-66; Merkel y otros, Exp. Opin. Investig. Drags, 2012, 21, 425-38; Morwick et al., Exp. Opin. Ther. Patentes, 2010, 20 (2), 193-212.

[0008] Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos compuestos que inhiben quinasa Pims. La presente solicitud describe nuevos inhibidores de quinasa Pim que son útiles para tratar enfermedades asociadas con la expresión o actividad de una o más quinasa Pim, por ejemplo, el cáncer y otras enfermedades.

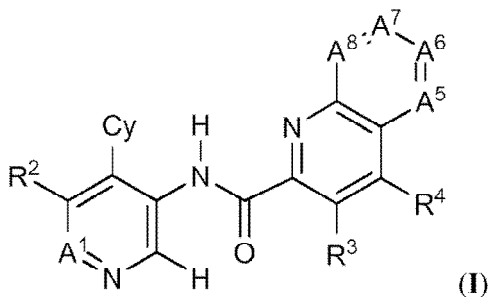
5 **RESUMEN**

[0009] La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula (I):

10

15

20



25

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

[0010] 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.

30

[0011] La presente descripción también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

[0012] Los detalles de una o más realizaciones se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

40

[0013] Por los términos "por ejemplo" y "tales como," y equivalentes gramaticales del mismo, la frase "y sin limitación" se entiende que siga a menos que se indique explícitamente lo contrario.

[0014] Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45

[0015] Como se usa en el presente documento, el término "alrededor de" significa "aproximadamente" (por ejemplo, más o menos aproximadamente 10% del valor indicado).

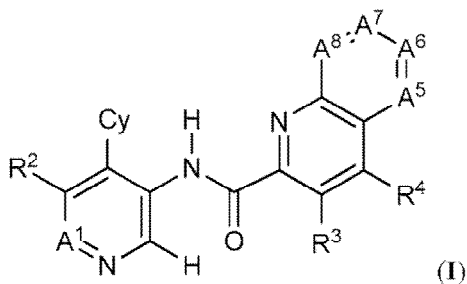
I. COMPUESTOS

50

[0016] La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula (I):

55

60



65

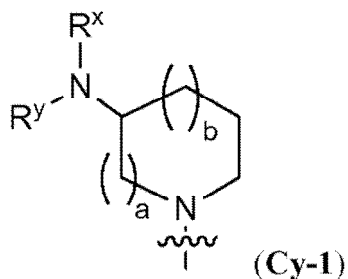
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

Cy es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido o sustituido o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido de 4-10 miembros,

- en el que los átomos del anillo del heterocicloalquilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S,
 en el que el C₃₋₇ cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido 4-10 formando Cy está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy1}, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1C(O)R^{b1}}, NR^{c1C(O)NR^{c1R^{d1}}}, NR^{c1C(O)OR^{a1}}, C(=NR^{e1}) NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1S(O)₂R^{b1}} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}},
 en el que cada R^{Cy1} se selecciona independientemente entre C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, R^{Cy2}, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1C(O)R^{b1}}, NR^{c1C(O)NR^{c1R^{d1}}}, NR^{c1C(O)OR^{a1}}, C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1S(O)₂R^{b1}} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}}, y
 en el que cada R^{Cy2} es independientemente C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, siendo cada uno independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1R^{d1}}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1R^{d1}}, NR^{c1C(O)R^{b1}}, NR^{c1C(O)NR^{c1R^{d1}}}, NR^{c1C(O)OR^{a1}}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1R^{d1}}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1R^{d1}};
- 20 A¹ es N o CR¹;
- R¹ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2C(O)OR^{a2}}, C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2S(O)₂R^{b2}} o S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; y
 25 R² es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2C(O)OR^{a2}}, C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2R^{d2}}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2S(O)₂R^{b2}} o S(O)₂NR^{c2R^{d2}}; o A¹ y R² en combinación, junto con el átomo de carbono al que R² está unido, forman un anillo carbocíclico insaturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 miembros o anillo heterocíclico que contiene 3 A⁷ átomos de carbono en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, o y S, donde el anillo formado por la combinación de A¹ y R² está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2C(O)OR^{a2}} y oxo;
- 35 R³ es H, halógeno o NH₂;
 R⁴ es H o halógeno;
 A⁵ es N o CR⁵;
 A⁶ es N o CR⁶;
 A⁷ es N o CR⁷;
 A⁸ es N o CR⁸;
- 40 a condición de que 0, 1 o 2 de A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ son N;
 R⁵ es H o halógeno;
 R⁶ es H o halógeno;
- 45 R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, Cy⁷, -L⁷-Cy⁷, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(O)R^{b3}}, NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3C(O)OR^{a3}}, C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂R^{b3}} o S(O)₂NR^{c3R^{d3}}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o C₂₋₆ alquino formando R⁷ están cada uno independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(O)R^{b3}}, NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3C(O)OR^{a3}}, C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂R^{b3}} y S(O)₂NR^{c3R^{d3}};
- 50 Cy⁷ es C₆₋₁₀ arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido de 5-10 miembros, C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido o sustituido en el que el arilo C₆₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros, C₃₋₆ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-7 miembros de formación de Cy⁷ está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionados independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(O)R^{b3}}, NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3C(O)OR^{a3}}, C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂R^{b3}} y S(O)₂NR^{c3R^{d3}};
- 55 en el que cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3R^{d3}}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(O)R^{b3}}, NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}}, NR^{c3C(O)OR^{a3}}, C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}, NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3R^{d3}}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂R^{b3}} y S(O)₂NR^{c3R^{d3}};
- 60 L⁷ es C₁₋₆ alquino no sustituido o C₁₋₆ alquino sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, OH, O (C₁₋₆ alquilo), NH₂, NH(C₁₋₆ alquilo) y N(C₁₋₆ alquilo);
 R⁸ es H, halógeno, CN o C₁₋₆ alquilo;
- 65 R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃

alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en el que dicho C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo formando R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, halo, CN, 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)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, o R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, halo, CN, 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}(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4} y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en el que dicho C₆₋₁₀ arilo C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₁₋₃ alquilo formando R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ 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} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, o R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ 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} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, en el que dicho C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo formando R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6} y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, o R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6} y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y herocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo formando R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi; o R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi; R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y herocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo formando R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi; o R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi; R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y herocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃

- alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo formando R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} y R^{d6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, $NH(C_{1-6}$ alquilo), $N(C_{1-6}$ alquilo)₂, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi; o R^{c6} y R^{d6} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, $NH(C_{1-6}$ alquilo), $N(C_{1-6}$ alquilo)₂, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi; y R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} , R^{e5} y R^{e6} son cada uno, independientemente, H, CN o NO_2 .
- 5
- 10 **[0017]** En algunas formas de realización, Cy es C_{3-7} cicloalquilo no sustituido o sustituido.
- [0018]** En algunas realizaciones, Cy es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros sustituido o no sustituido.
- [0019]** En algunas realizaciones, Cy es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros sustituido o no sustituido.
- 15 **[0020]** En algunas realizaciones, Cy es heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, cuyos átomos en el anillo consisten en átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- [0021]** En algunas formas de realización, Cy es heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, cuyos átomos de anillo consisten en átomos de carbono y 1 o 2 átomos de nitrógeno.
- 20 **[0022]** En algunas formas de realización, Cy es heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, cuyos átomos de anillo consisten en átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno.
- 25 **[0023]** En algunas realizaciones, Cy es un anillo de pirrolidina, piperidina o azepano sustituido o no sustituido.
- [0024]** En algunas realizaciones, un átomo de nitrógeno de Cy forma el enlace entre Cy y el resto de la molécula.
- [0025]** En algunas realizaciones, Cy es un anillo de piperidina-1-ilo sustituido al menos por un grupo amino en la posición 3. Cy 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 de piperidina-1-ilo formando Cy es (S) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy 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 de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una prioridad de Cahn-Ingold-Prelog más alto que el átomo de carbono en la posición 4. Cy 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 otras formas de realización, la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy es (R) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy 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 de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una prioridad de Cahn-Ingold-Prelog más alto que el átomo de carbono en la posición 4. Cy puede ser, por ejemplo, (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.
- 30
- 35
- 40
- 45
- [0026]** En algunas realizaciones, Cy no está sustituido.
- [0027]** En algunas realizaciones, Cy está sustituido. En algunas realizaciones, Cy está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. En algunas realizaciones, Cy está sustituido con 1 sustituyente. En algunas realizaciones, Cy está sustituido con 2 sustituyentes. En algunas realizaciones, Cy está sustituido con 2 sustituyentes.
- 50
- [0028]** En algunas realizaciones, Cy puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.
- 55
- [0029]** En algunas realizaciones, Cy pueden ser no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, por ejemplo, metilo o etilo, OR^{a1} , por ejemplo, OH, OMe o OEt y $NR^{c1}R^{d1}$, por ejemplo, NH_2 , $NHMe$ o NMe_2 .
- 60
- [0030]** En algunas realizaciones, Cy puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, OH y NH_2 .
- [0031]** En algunas realizaciones, Cy puede estar sustituido con 1 sustituyente.
- 65 **[0032]** En algunas formas de realización, Cy es un grupo de la siguiente fórmula (Cy-1):



15 donde:

R_x es H, C₁₋₆ alquilo o OC(O)C₁₋₆ alquilo;

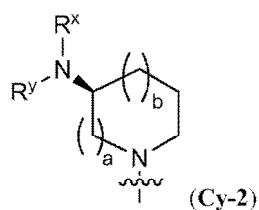
R_y es H o C₁₋₆ alquilo;

a es 1 o 2;

b es 0, 1 o 2; y

la suma de a y b es 1, 2 o 3.

20 **[0033]** En algunas formas de realización, Cy es un grupo de la siguiente fórmula (Cy-2):



40 en la que R_x, R_y, a y b son como se definen para la fórmula (Cy-1).

45 **[0034]** En algunas realizaciones en las que Cy es un grupo de fórmula (Cy-1) o (Cy-2), R_x es H.

[0035] En algunas realizaciones en las que Cy es un grupo de fórmula (Cy-1) o (Cy-2), R_y es H.

[0036] En algunas realizaciones en las que Cy es un grupo de fórmula (Cy-1) o (Cy-2), a es 1.

50 **[0037]** En algunas realizaciones en las que Cy es un grupo de fórmula (Cy-1) o (Cy-2), b es 1.

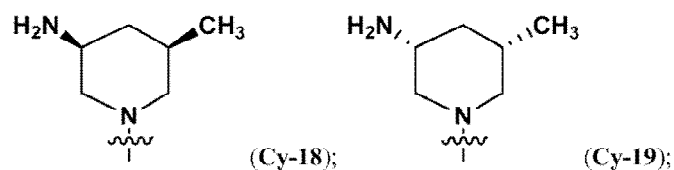
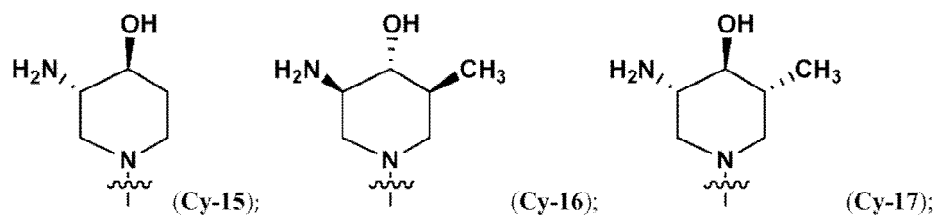
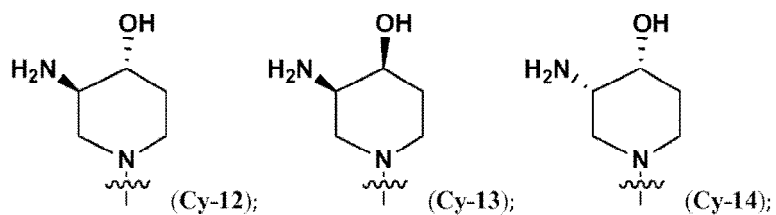
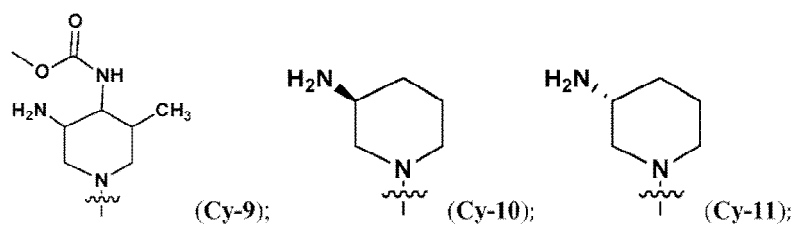
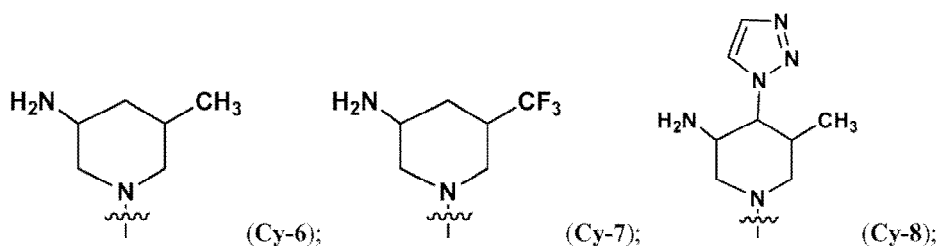
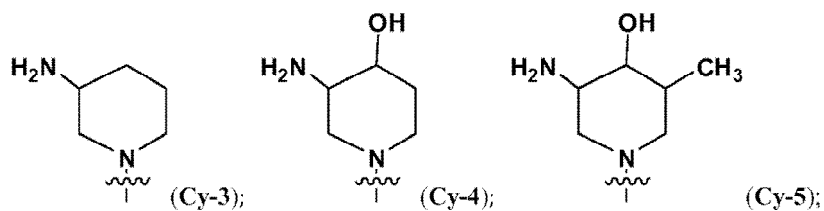
[0038] En algunas realizaciones, Cy es un anillo de piperidina-1-ilo sustituido en la posición 3 por un grupo amino. Cy puede ser, por ejemplo, 3-aminopiperidina-1-ilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo o 3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo.

55 **[0039]** En algunas realizaciones, la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy es (S) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una prioridad de Cahn-Ingold-Prelog más alto que el átomo de carbono en la posición 4 y (R) cuando el átomo de carbono en la posición 4 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una mayor prioridad Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 4. Cy 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.

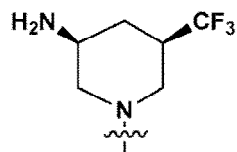
60 **[0040]** En algunas realizaciones, la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy es (R) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una mayor prioridad de Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 4 y (S) cuando el átomo de carbono

en la posición 4 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una mayor prioridad Cahn-Ingold-Prelog que el átomo de carbono en la posición 4. Cy puede ser, por ejemplo, (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.

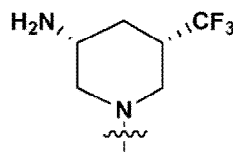
[0041] En algunas formas de realización, Cy es un grupo puede ser cualquiera de los siguientes grupos (Cy-3), (Cy-4), y (Cy-5):



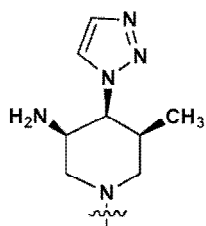
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



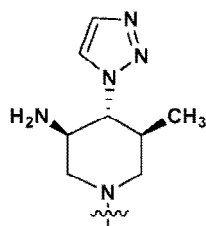
(Cy-20);



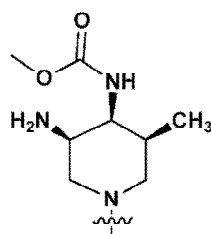
(Cy-21);



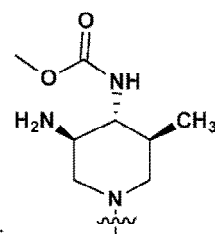
(Cy-22);



(Cy-23);



(Cy-24);



(Cy-25)

[0042] En algunas realizaciones, A¹ es N.

[0043] En algunas realizaciones, A¹ es CR¹.

[0044] En algunas realizaciones, R¹ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} o S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

[0045] En algunas realizaciones, R¹ es H, halógeno o C₁₋₆ alquilo.

[0046] En algunas realizaciones, R¹ es H o C₁₋₆ alquilo.

[0047] En algunas realizaciones, R¹ es H.

[0048] En algunas realizaciones, R¹ es metilo o etilo.

[0049] En algunas realizaciones, R² es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} o S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

[0050] En algunas realizaciones, R² es H, halógeno, CN, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi.

[0051] En algunas realizaciones, R² es H, F, CN, metilo, etilo, metoxi o etoxi.

[0052] En algunas realizaciones, R² es H.

[0053] En algunas realizaciones, A¹ y R² en combinación, junto con el átomo de carbono al que R² está unido, forma un anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos del anillo, cada uno seleccionado independientemente entre N, O y S; en el que el anillo formado por la combinación de A¹ y R² es no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, OC(O)R^{a2} y oxo.

[0054] En algunas realizaciones, A¹ es CR¹, y R¹ y R² en combinación forman un C₃₋₅ alqueno que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN,

OR^{a2}, OC(O)R^{a2} y oxo.

- 5 **[0055]** En algunas realizaciones, A¹ es CR¹, y R¹ y R² en combinación forman un C₃₋₅ alquileo que no está sustituido o está sustituido por OR^{a2}.
- [0056]** En algunas realizaciones, A¹ es CR¹, y R¹ y R² en combinación forman un C₃₋₅ alquileo que está no sustituido o sustituido por OH.
- 10 **[0057]** En algunas realizaciones, R³ es NH₂.
- [0058]** En algunas realizaciones, R³ es H.
- [0059]** En algunas realizaciones, R³ es halógeno.
- 15 **[0060]** En algunas realizaciones, R³ es F.
- [0061]** En algunas realizaciones, R⁴ es H.
- [0062]** En algunas realizaciones, R⁴ es halógeno.
- 20 **[0063]** En algunas realizaciones, R⁴ es F.
- [0064]** En algunas realizaciones, A⁵ es N.
- 25 **[0065]** En algunas realizaciones, A⁵ es CR⁵.
- [0066]** En algunas realizaciones, R⁵ es H.
- [0067]** En algunas realizaciones, R⁵ es halógeno.
- 30 **[0068]** En algunas realizaciones, R⁵ es F.
- [0069]** En algunas realizaciones, A⁶ es N.
- 35 **[0070]** En algunas realizaciones, A⁶ es CR⁶.
- [0071]** En algunas realizaciones, R⁶ es H.
- [0072]** En algunas realizaciones, R⁶ es halógeno.
- 40 **[0073]** En algunas realizaciones, R⁶ es F.
- [0074]** En algunas realizaciones, A⁷ es N.
- 45 **[0075]** En algunas realizaciones, A⁷ es CR⁷.
- [0076]** En algunas realizaciones, R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} o S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o R^{c2-6} alquino formando R⁷ están cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} and S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.
- 50 **[0077]** En algunas realizaciones, R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o C₂₋₆ alquino, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o C₂₋₆ alquino formando R⁷ son cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, CN, OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3} y NR^{c3}C(O)R^{b3}.
- 60 **[0078]** En algunas realizaciones, R⁷ es H, halógeno o C₁₋₆ alquilo, en el que dicho C₁₋₆ alquilo formando R⁷ está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3} y NR^{c3}C(O)R^{b3}.
- 65 **[0079]** En algunas realizaciones, R⁷ es H, halógeno o C₁₋₆ alquilo, en el que dicho C₁₋₆ alquilo formando R⁷ está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3} y

NR^{c3}C(O)R^{b3}.

[0080] En algunas realizaciones, R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, (C₁₋₆ alquileo)-CN, (C₁₋₆ alquileo)-OH, (C₁₋₆ alquileo)-O(C₁₋₆ alquilo) o (C₁₋₆ alquileo)-NR^{c3}R^{d3}.

[0081] En algunas realizaciones, R⁷ es H, halógeno, metilo, etilo, isopropilo, CH₂CN, CH(OH)CH₃, C(OH)(CH₃)₂, CFCH₃ o CH₂N(CH₃)₂.

[0082] En algunas realizaciones, R⁷ es Cy⁷.

[0083] En algunas realizaciones, R⁷ es -L⁷-Cy⁷.

[0084] En algunas realizaciones, Cy⁷ es C₆₋₁₀ arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido de 5-10 miembros, C₃₋₆ cicloalquilo no sustituido o sustituido o heterocicloalquilo no sustituido o sustituido de 4-7 miembros, en el que el C₆₋₁₀ arilo sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros, C₃₋₆ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-7 miembros formando Cy⁷ está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

[0085] En algunas realizaciones, Cy⁷ es C₆₋₁₀ arilo no sustituido o C₆₋₁₀ arilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

[0086] En algunas realizaciones, Cy⁷ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

[0087] En algunas realizaciones, Cy⁷ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

[0088] En algunas realizaciones, Cy⁷ es fenilo no sustituido.

[0089] En algunas realizaciones, Cy⁷ es fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

[0090] En algunas realizaciones, Cy⁷ es fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

[0091] En algunas realizaciones, Cy⁷ no está sustituido 2,6-difluorfenilo, 2-carbamyfenilo, 2-carbamilo-6-fluorfenilo, 2-cianofenilo, 2-ciano-6-fluorfenilo.

- 5 **[0092]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es heteroarilo no sustituido de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}, en donde cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}.
- 10 **[0093]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es heteroarilo no sustituido de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}.
- 15 **[0094]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es pirazolilo no sustituido o pirazolilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes C₁₋₆ alquilo.
- 20 **[0095]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es 1-metilo-1H-pirazol-3-ilo.
- 25 **[0096]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido o C₃₋₇ cicloalquilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}, en donde cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}.
- 30 **[0097]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido o C₃₋₇ cicloalquilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}.
- 35 **[0098]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido.
- 40 **[0099]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es heterocicloalquilo no sustituido de 4-7 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7}, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}, en donde cada R^{Cy7} es C₁₋₆ alquilo, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}.
- 45 **[0100]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es heterocicloalquilo no sustituido de 4-7 miembros o heterocicloalquilo sustituido de 4-7 miembros con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} y S(O)₂NR^{c3Rd3}.
- 50 **[0101]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es heterocicloalquilo no sustituido de 4-7 miembros.
- 55 **[0102]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o tetrahidropirranilo.
- 60 **[0103]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es morfolina-4-ilo, piperidina-4-ilo, pirrolidina-1-ilo o tetrahidro-2H-pirran-4-ilo.
- [0104]** En algunas realizaciones, Cy⁷ es piperazina-1-ilo, 4-metilpiperazina-1-ilo, oxopiperazinilo, 3-oxopiperazina-1-ilo, 4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo, 1-metilpiperidina-4-ilo, 2-oxopiperidina-1-ilo, oxomorfolinilo o 3-oxomorfolina-4-ilo.
- 65 **[0105]** En algunas realizaciones, L⁷ es no sustituido C₁₋₆ alquileo.

- [0106] En algunas realizaciones, L⁷ es CH₂.
- [0107] En algunas realizaciones, L⁷ es C₁₋₆ alquileo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, OH, O (C₁₋₆ alquilo), NH₂, NH(C₁₋₆ alquilo) y N(C₁₋₆ alquilo)₂.
- 5 [0108] En algunas realizaciones, L⁷ es C₁₋₆ alquileo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CN, OH, O (C₁₋₆ alquilo), NH₂, NH(C₁₋₆ alquilo) y N(C₁₋₆ alquilo)₂ seleccionado o 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente entre F y Cl.
- 10 [0109] En algunas realizaciones, L⁷ es -CH(OH)-.
- [0110] En algunas realizaciones, A⁸ es N.
- [0111] En algunas realizaciones, A⁸ es CR⁸.
- 15 [0112] En algunas realizaciones, R⁸ es H.
- [0113] En algunas realizaciones, R⁸ es halógeno.
- 20 [0114] En algunas realizaciones, R⁸ es F.
- [0115] En algunas realizaciones, R⁸ es CN.
- [0116] En algunas realizaciones, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- 25 [0117] En algunas realizaciones, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0118] En algunas realizaciones, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- 30 [0119] En algunas realizaciones, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0120] En algunas realizaciones, R³ es H, R⁴ es H, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- [0121] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es H, R⁴ es H, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- 35 [0122] En algunas realizaciones, R³ es H, R⁴ es H, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0123] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es H, R⁴ es H, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- 40 [0124] En algunas realizaciones, R³ es H, R⁴ es H, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- [0125] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es H, R⁴ es H, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- 45 [0126] En algunas realizaciones, R³ es H, R⁴ es H, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0127] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es H, R⁴ es H, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0128] En algunas realizaciones, R³ es NH₂, R⁴ es H, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- 50 [0129] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es NH₂, R⁴ es H, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- [0130] En algunas realizaciones, R³ es NH₂, R⁴ es H, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- 55 [0131] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es NH₂, R⁴ es H, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0132] En algunas realizaciones, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- [0133] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸.
- 60 [0134] En algunas realizaciones, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- [0135] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH.
- 65

[0148] En algunas realizaciones, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸, y Cy es un anillo de piperidina-1-ilo que como anillo de piperidinilo que puede estar sustituido al menos por un grupo de amino en la posición 3, por ejemplo, 3-aminopiperidina-1-ilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, o cualquiera de los estereoisómeros de los mismos, como se describe anteriormente.

[0149] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CR¹, A⁵ es CR⁵, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CR⁸, y Cy es un anillo de piperidina-1-ilo que como anillo de piperidinilo que puede estar sustituido al menos por un grupo de amino de la posición 3, por ejemplo, 3-aminopiperidina-1-ilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, o cualquiera de los estereoisómeros de los mismos, como se describe anteriormente.

[0150] En algunas realizaciones, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH, y Cy es un anillo de piperidina-1-ilo que como anillo de piperidinilo que puede ser sustituido al menos por un grupo de amino en la posición 3, por ejemplo, 3-aminopiperidina-1-ilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, o cualquiera de los estereoisómeros de los mismos, como se describe anteriormente.

[0151] En algunas realizaciones, R² es H, R³ es NH₂, R⁴ es H, A¹ es CH, A⁵ es CH, A⁶ es CR⁶, A⁷ es CR⁷ y A⁸ es CH, y Cy es un anillo de piperidina-1-ilo que tal como un anillo piperidinilo que puede estar sustituido al menos por un grupo de amino en la posición 3, por ejemplo, 3-aminopiperidina-1-ilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxipiperidinilo, 3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidinilo, o cualquiera de los estereoisómeros de los mismos, como se describe anteriormente.

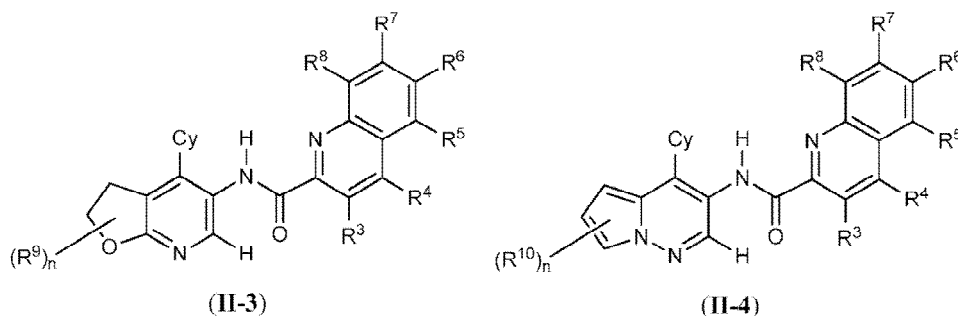
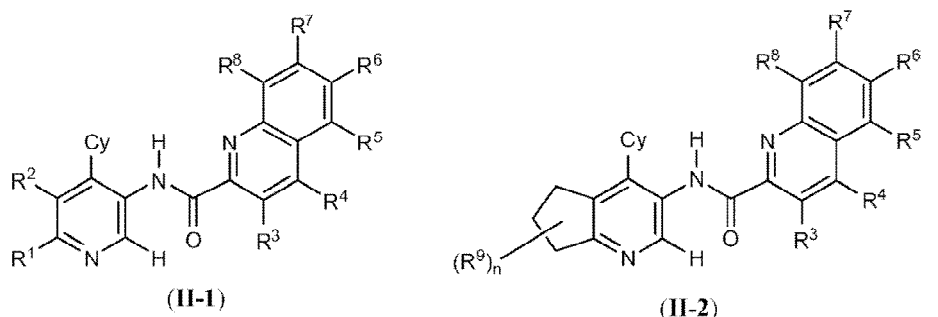
[0152] En algunas realizaciones, cualquier uno o más de R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} puede ser seleccionado cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo.

[0153] 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}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo.

[0154] En algunas realizaciones, uno cualquiera o más de R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5} y R^{e6} puede ser H.

[0155] En algunas realizaciones, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5} y R^{e6} son H.

[0156] En algunas realizaciones, el compuesto según la fórmula (I) puede ser de acuerdo a cualquiera de las siguientes fórmulas (II-1), (II-2), (II-3) y (II-4):



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y Cy son como se definen anteriormente para la fórmula (I) o cualquiera

de las realizaciones de la misma; cada R⁹ se selecciona independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}}, NR^{c2C(O)OR^{a2}} y oxo;

5 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2R^{d2}}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2R^{d2}}, NR^{c2C(O)R^{b2}}, NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}} y NR^{c2C(O)OR^{a2}} y n es 0, 1, 2 o 3.

[0157] En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (II-1), (II-2), (II-3) y (II-4), n es 0.

10 **[0158]** En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (II-1), (II-2), (II-3) y (II-4), n es 1.

[0159] Los compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-piperidina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2,6-difluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 20 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-cianofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)fenilo]-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-ciano-6-fluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)-6-fluorofenilo]-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-isopropilquinolina-2-carboxamida;
 25 3-amino-N-14-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-bromoquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-6-fluoroquinolina-2-carboxamida;
 30 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-etilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[hidroxi (fenilo) metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-fluoroetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(pirrolidina-1-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 35 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[(dimetilamino)metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(morfolina-4-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-(3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-(3-aminopiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 40 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 45 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6-metoxipiperidina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-5-cianopiperidina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 50 3-amino-N-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 55 3-amino-N-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 60 3-amino-N-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-N-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 65 3-amino-N-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1 H -1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 metilo [3-amino-1-(3-[[3-amino-7-etilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo [3-amino-1-(3-[[3-amino-7-morfolina-4-ilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo {3-amino-1-[3-[[3-amino-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo {3-amino-1-[3-[[3-amino-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilo-piperidina-4-ilo]carbamato; y
 metilo {3-amino-1-[3-[[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato.

[0160] Los compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-piperidina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2H -piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2,6-difluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-1*H*-pirazol-5-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-cianofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)fenilo]-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-ciano-6-fluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)-6-fluorofenilo]-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-isopropilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-bromoquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-6-fluoroquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxietilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[hidroxi (fenilo)metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-fluoroetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(pirrolidina-1-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[[dimetilamino]metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(morfolina-4-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7(*7R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7(*7S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-(3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-(3S)-3-aminociclohexilo}piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;

- 3-amino-*N*-{4-[(3*R*)-3-aminociclohexilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 (S)-3-amino-*N*-{4-[(3-aminopiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro [2,3-*b*]piridina-5-ilo]-7-etilquinolina-2-carboxamida};
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-
 5 carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-
 carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 10 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-cianopiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-
 carboxamida;
 15 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-
 2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 20 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina
 2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-
 ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-
 25 ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-
 ilo)quinolina-2-carboxamida;
 30 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-
 ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 35 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-
 2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 40 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-
 ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina
 45 2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-
 carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxomorfolina-4-
 ilo)quinolina-2-carboxamida;
 50 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-
 oxo-piperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-
 2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-
 55 metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-
 IL-quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-
 metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 60 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-
 2-carboxamida;
 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[(3-amino-7-etilquinolina-2-ilo)carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-
 ilo]carbamato;
 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[(3-amino-7-morfolina-4-ilquinolina-2-ilo)carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilo-
 65 piperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[(3-amino-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo)carbonilo]amino)piridina-4-

ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo}carbamato;
 metilo {(3R,4S,5S)-3-amino-1-[3-([3-amino-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino]piperidina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo}carbamato; y
 metilo {(3R,4S,5S)-3-amino-1-[3-([3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino]piperidina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo} carbamato.

[0161] Además se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización (mientras que las formas de realización están destinadas a ser combinadas como si estuvieran escritas en forma dependiente de multiplicar). A la inversa, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuado. Por lo tanto, se contempla como características descritas como formas de realización de los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar en cualquier combinación adecuada.

[0162] En varios lugares de la presente memoria descriptiva, ciertas características de los compuestos se dan a conocer en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que dicha divulgación incluye cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y gamas. Por ejemplo, el término "C₁₋₆ alquilo" se pretende específicamente dar a conocer individualmente (sin limitación) metilo, etilo, C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo y C₆ alquilo.

[0163] El término "n-miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

[0164] En varios lugares de la presente memoria descriptiva, se describen las variables de la definición de grupos de enlace divalente. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto las formas de avance como retroceso 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 unión, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición del grupo Markush para que las listas de variables "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo arileno o grupo alquileno de unión, respectivamente.

[0165] El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique otra cosa, se refiere a cualquier nivel de sustitución, p.ej., mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustitución, donde se permite dicha sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Es de entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. La frase "opcionalmente sustituida" significa no sustituido o sustituido. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se retira y se sustituye por un sustituyente. Un único sustituyente divalente, p.ej., oxo, puede sustituir dos átomos de hidrógeno.

[0166] El término "C_{n-m}" indica una gama que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican el número de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆ y similares.

[0167] El término "alquilo" usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término "C_{n-m} alquilo", se refiere a un grupo alquilo que tiene átomos de carbono n a m. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H sustituido 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 de alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos superiores tales como 2-metilo-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

[0168] El término "alquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado de cadena lineal o 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 sustituido por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término "C_{n-m} alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de átomos de carbono n a m. En algunas realizaciones, el resto de alquenilo contiene de 2 a 6, 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono. Grupos de alquenilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

[0169] El término "alquinilo" usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado de cadena lineal o que corresponde a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-

carbono. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H sustituido por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "C_{n-m} alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo que tiene átomos de carbono n a m. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propina-1-ilo, propina-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene de 2 a 6, 2 a 4, o de 2 a 3 átomos de carbono.

[0170] El término "alquilenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de unión alquilo divalente. Un grupo alquilenilo corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H sustituidos por puntos de unión del grupo de alquilenilo al resto del compuesto. El término "C_{n-m} alquilenilo" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de átomos de carbono n a m. Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metilo-propan-1,3-diilo y similares.

[0171] El término "alcoxi", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O- alquilo, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "C_{n-m} alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, el grupo alquilo tiene átomos de carbono n a m. Grupos alcoxi ejemplares 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 de 1 a 3 átomos de carbono.

[0172] Los términos "halo" o "halógeno", usados solos o en combinación con otros términos, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0173] El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un átomo de halógeno. El término "C_{n-m} haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene átomos de carbono n a m y de al menos uno de hasta {2(n + m)+1} átomos de halógeno, que pueden ser o bien iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos haloalquilo ejemplares incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

[0174] 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, el grupo haloalquilo que tiene de átomos de carbono n a m. Grupos haloalcoxi ejemplares incluyen trifluorometoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene de 1 a 6, 1 a 4, o de 1 a 3 átomos de carbono.

[0175] El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

[0176] El término "carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH₂.

[0177] 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).

[0178] El término "oxo" se refiere a oxígeno como un sustituyente divalente, formando un grupo carbonilo, o unido a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona, o un grupo *N*-óxido.

[0179] El término "aromático" se refiere a un carbociclo o un heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (es decir, que tiene (4n + 2) electrones deslocalizados π (pi) donde n es un número entero).

[0180] El término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene de 2, 3 o 4 anillos fusionados). El término "C_{n-m} arilo" se refiere a un grupo arilo que tiene de átomos de carbono de anillo n a m. 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.

[0181] 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 de anillo de heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N de formación del anillo en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos en el anillo incluyendo átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos de anillo y 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo heteroarilo

de cinco miembros o seis miembros.

[0182] Un anillo de heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos en el anillo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los ejemplos de heteroarilos anulares 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.

[0183] Un anillo heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos de anillo donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los ejemplos de heteroarilos anulares de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

[0184] El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, monocíclico, bicíclico o policíclico, incluyendo grupos alquilo y alquenilo ciclados. El término " C_{n-m} cicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo que tiene átomos de carbono de miembro anulares n a m . Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos y espirociclos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 de anillo que forman carbonos (C_{3-7}). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros en el anillo, de 3 a 5 miembros en el anillo, o 3 a 4 miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo C_{3-6} cicloalquilo monocíclico. Átomos de carbono de formación de anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Grupos cicloalquilo ejemplares 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 cicloalquilo, p.ej., benzo o tienilo derivados de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede estar unido a través de cualquier átomo de formación del anillo incluyendo un átomo de formación del anillo del anillo aromático condensado.

[0185] El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a anillo no aromático o sistema de anillo, que puede contener opcionalmente uno o más alquilenilo grupos como parte de la estructura de anillo, que tiene al menos un heteroátomo miembro de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno azufre y fósforo, y que tiene 4-10 miembros en el anillo, 4-7 miembros en el anillo o 4-6 miembros en el anillo. Incluidos en heterocicloalquilo son grupos de 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. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, azepano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dihidropirano, dihidrofurano y similares. Anillo de formación de átomos de carbono y heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con oxo o sulfido (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)₂, etc.) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono formando un anillo o un heteroátomo que forma 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 restos de heterocicloalquilo que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocicloalquilo, p.ej., derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático condensado puede estar unido a través de cualquier átomo de formación del anillo incluyendo un átomo de formación del anillo del anillo aromático condensado.

[0186] 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 pueden estar unidos a cualquier miembro del anillo, siempre que no se supere 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.

[0187] Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, se indican a no ser 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. Métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tal 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 el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. 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.

[0188] La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método incluye la recristalización fraccional utilizando un ácido de resolución quiral, que es un ácido orgánico ópticamente activo, formador de sales. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, tales como ácido β -alcanforsulfónico. 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 diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *n*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

[0189] La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición de disolvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

[0190] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la (*R*)-configuración. En otras realizaciones, los compuestos tienen la (*S*)-Configuración. En los 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.

[0191] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan de la permutación de un enlace sencillo con un doble enlace 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 la carga total. Tautómeros prototrópicos ejemplares incluyen pares cetona - enol, pares de ácidos amida - imídicos, pares lactama - lactima, pares enamina - imina, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

[0192] Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios o compuestos 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.

[0193] El término "compuesto", como se usa aquí se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros y los isótopos de las estructuras representadas.

[0194] Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar. Cuando en el estado sólido, los compuestos descritos en este documento y sales de los mismos pueden producirse en varias formas y pueden, p.ej., tomar la forma de solvatos, incluyendo hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma en estado sólido, tal como un polimorfo o solvato, por lo menos que se indique claramente lo contrario, debe entenderse que la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales de los mismos abarca cualquier forma de estado sólido del compuesto.

[0195] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aisladas. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto es al menos parcialmente o sustancialmente separado del medio ambiente en que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. 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 aproximadamente 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos.

[0196] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0197] Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiental", como se usa en este documento, se entienden en la técnica, y se refieren en general a una temperatura, p.ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

[0198] La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica mediante la conversión de un ácido existente o resto de base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales

como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto parental formado, por ejemplo, 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 básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden prepararse por reacción de las formas de ácido o base libre 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, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, se prefieren., 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 et al., 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 la presente invención incluyen las formas de N-óxido.

[0199] Las siguientes abreviaturas se pueden usar en la presente memoria: AcOH (ácido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP ((benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DCM (diclorometano); DIAD (*N,N'*-diisopropilo azidodicarboxilate); DIC (*N,N*-diisopropilcarbodiimida'); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); Fmoc (9-fluorenilometilometoxicarbonilo); g (gramo (s)); h (hora (s)); HATU (*N,N,N',N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)uronio); HCl (ácido clorhídrico/cloruro de hidrógeno); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hertz); J (constante de acoplamiento); K₃PO₄ (fosfato de potasio); LCMS (cromatografía líquida de espectrometría de masas); LiAlH₄ (tetrahidroaluminato de litio); m (multiplete); M (molar); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo (s)); min. (minuto (s)); ml (mililitro (s)); mmol (milimol (s)); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); RMN (espectroscopia de resonancia magnética nuclear); Pd (paladio); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografía de fase inversa líquida de alto rendimiento); t (triplete o terciaria); *t*-Bu (*tert*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo (s)); µL (microlitro (s)); µM (micromolar); % en peso (por ciento en peso).

II. SÍNTESIS

[0200] Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden ser sintetizadas de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles, tales como aquellas en los Esquemas a continuación.

[0201] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse 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 que las reacciones se llevan a cabo, p.ej., temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a 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 del paso de reacción particular, los disolventes adecuados para un paso de reacción particular pueden ser seleccionados por el experto en la materia.

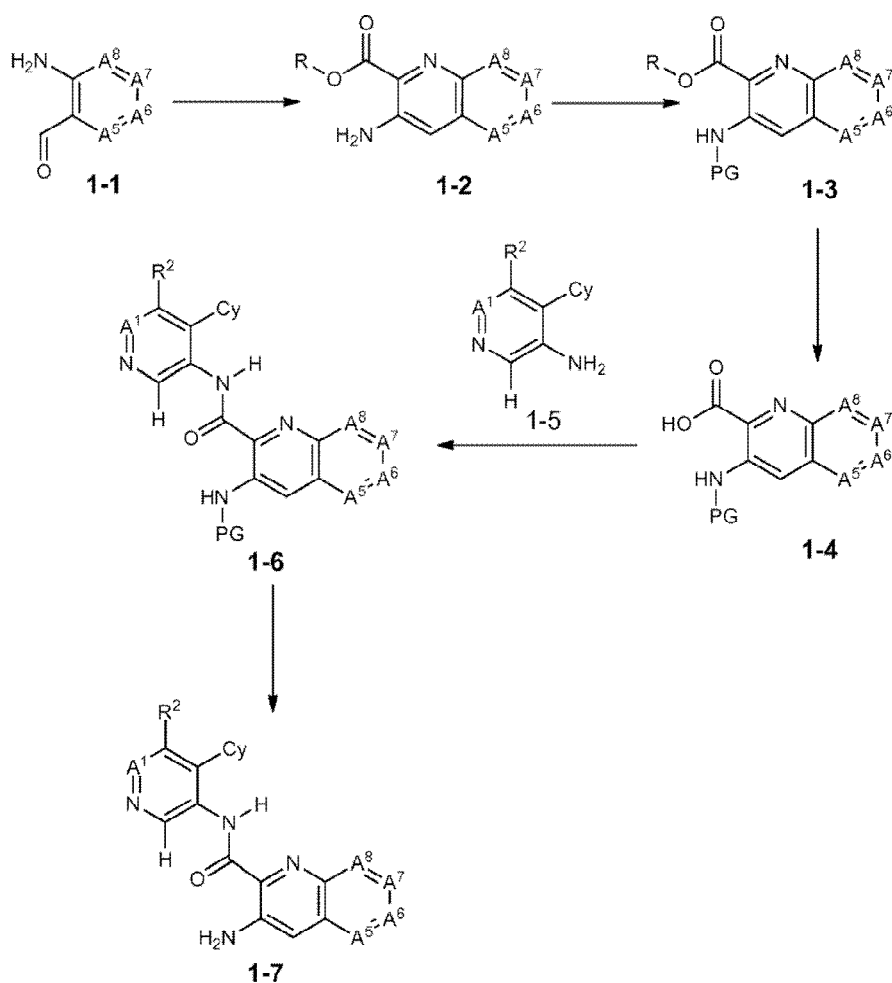
[0202] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos 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, 6^a 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, 4^a ed., (Wiley, 2006).

[0203] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

[0204] Los siguientes Esquemas proporcionan una guía general en relación con la preparación de los compuestos de la invención. Un experto en la técnica entenderá que las preparaciones que se muestran en los Esquemas pueden ser modificadas o optimizadas utilizando conocimientos generales de la química orgánica para preparar diversos compuestos de la invención.

[0205] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, usando un proceso como se ilustra en el **Esquema 1**. En el proceso mostrado en el **Esquema 1**, un carboxaldehído aromático sustituido por 2-amino **1-1** adecuadamente sustituido se puede convertir en un compuesto de fórmula **1-2** (R = alquilo), p.ej., por calentamiento con un bromopiruvato de alquilo adecuado en presencia de piridina. El compuesto de fórmula **1-2** se protege luego con un grupo protector adecuado, PG, tal como un grupo Cbz o Boc usando procedimientos conocidos para un

experto en la técnica. Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed. (Wiley, 2006). El éster protegido resultante de fórmula **1-3** puede ser hidrolizado a un ácido correspondiente **1-4** en condiciones de saponificación convencionales también conocidos por un experto en la técnica. (Wuts et al). El ácido carboxílico **1-4** puede hacerse reaccionar con una aminopiridina apropiadamente sustituida o aminopiridazina en condiciones adecuadas para la formación de un enlace amida para formar una amida de fórmula **1-6**. 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, *Amino Acid and 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. La desprotección del compuesto de fórmula **1-6** a continuación, da el compuesto de fórmula **1-7**, que corresponde al compuesto de fórmula (I) en la que R³ es NH₂ y R⁴ es hidrógeno. Las sustituciones de compuesto **1-7** se pueden transformar adicionalmente a los grupos funcionales deseados.

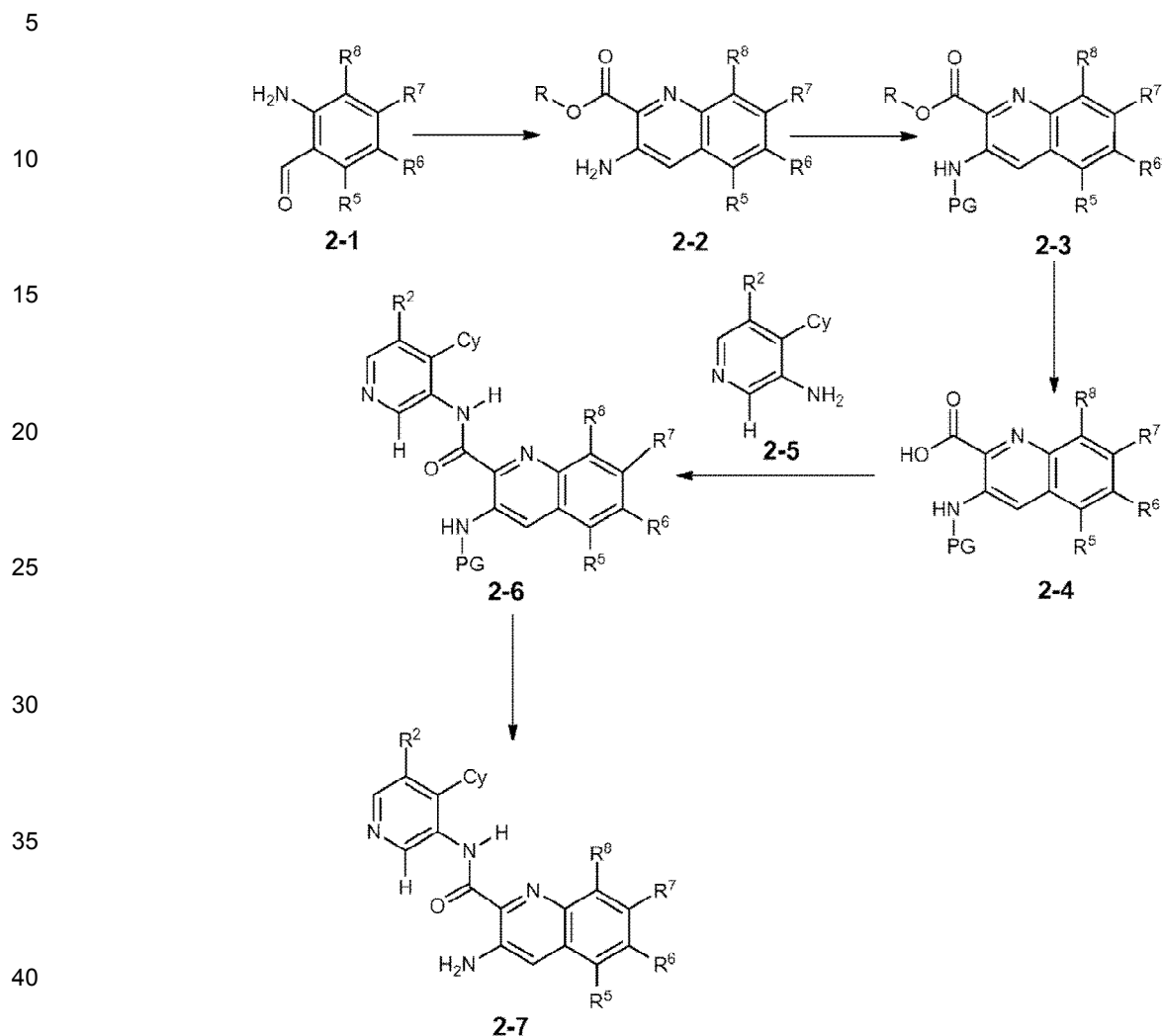


Esquema 1

[0206] Otros compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante modificaciones apropiadas de la ruta sintética descrita anteriormente. Por ejemplo, los compuestos según la fórmula (I) en la que R³ es distinto de amino se pueden preparar por reacciones de interconversión de grupos funcionales adecuados conocidos por un experto normal en la técnica, por ejemplo, como se describe por Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide for Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); y Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996). Del mismo modo, los compuestos con grupos R³ distintos de hidrógeno pueden prepararse, por ejemplo, por sustitución electrófila de la posición 4 de la quinolona dirigida por el grupo amino, seguido de transformaciones de grupos funcionales apropiados.

[0207] El método de síntesis ilustrado por el **Esquema 1** se puede aplicar a la síntesis de compuestos de quinolina como se muestra en el Esquema 2. Un 2-aminobenzaldehído sustituido **2-1** se calienta con bromopiruvato de etilo en presencia de piridina para proporcionar aminoquinolina **2-2**. Después de la protección de grupo de amino con un grupo protector adecuado (PG, por ejemplo, Cbz o Boc), los ésteres resultantes **2-3** se hidroliza para ácidos correspondientes **2-4** y se hacen reaccionar con una aminopiridina apropiadamente sustituida **2-5** en condiciones de

acoplamiento para proporcionar amidas **2-6**, que pueden desprotegerse para dar el compuesto **2-7**. Las sustituciones en **2-7** pueden ser transformadas adicionalmente para grupos funcionales deseados en el producto final, o en cualquiera de las etapas de la síntesis, utilizando métodos conocidos para un experto en la técnica.



Esquema 2

45

[0208] Otros compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en el **Esquema 3**. Ácido 2,6-dicloronicotínico comercialmente disponible **3-1** se puede tratar con amoníaco en temperatura elevada para dar el ácido 2-amino-6-cloronicotínico **3-2**, que puede hacerse reaccionar con *n*-hidroxilsuccinimida en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, HATU o BOP) y una base orgánica (por ejemplo, DIPEA) para proporcionar el

50

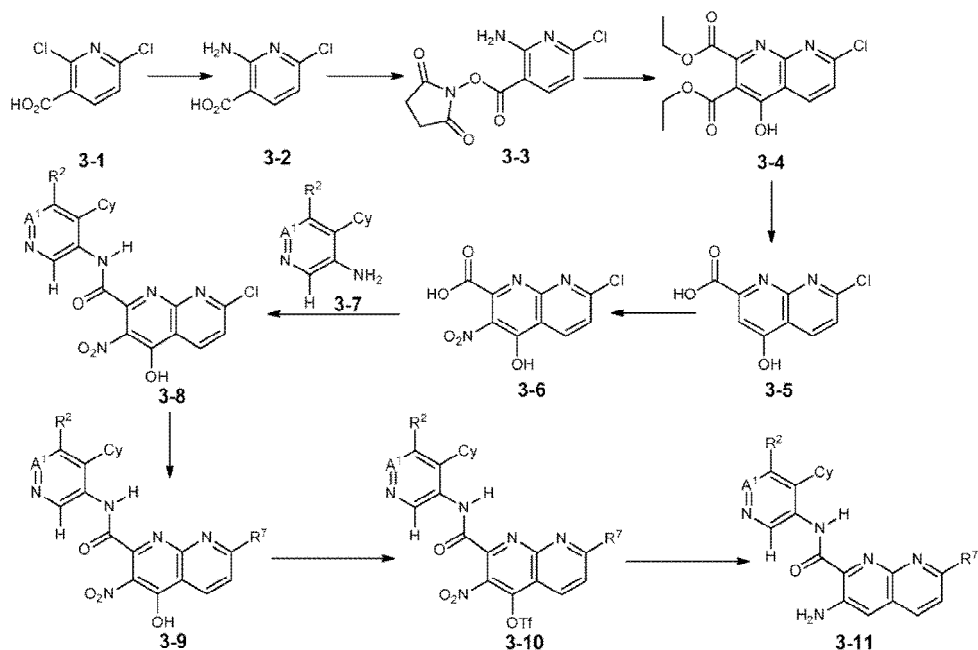
exte activado **3-3**. El compuesto **3-3** se puede someter a reacción con dietilo 2-oxosuccinato en presencia de potasio *tert*-butóxido a azaquinolina generada **3-4**. La hidrólisis del éster y descarboxilación in situ en condiciones ácidas (por ejemplo, 6 N HCl, calor) para proporcionar ácido carboxílico **3-5**. El compuesto **3-5** se puede someter a condiciones de nitración para proporcionar ácido nitro **3-6** que se puede acoplar con una aminopiridina apropiadamente sustituida (o aminopiridiazina) **3-7** en presencia de reactivos de acoplamiento adecuados (por

55

ejemplo, HATU) para proporcionar amida **3-8**. La amida **3-8** puede entonces ser sometida a una reacción de acoplamiento de interconversión de grupos funcionales apropiados, por ejemplo, acoplamiento de Suzuki al grupo deseado R^7 . Para formar un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 es NH_2 y R^4 es H, el compuesto resultante de fórmula **3-9** se puede convertir en el triflato correspondiente **3-10**, que posteriormente se puede transformar en compuestos **3-11** por hidrogenación. Las sustituciones de **3-11** pueden ser transformadas adicionalmente en grupos funcionales deseados. Alternativamente, los sustituyentes pueden ser modificados en cualquier paso de la síntesis en general por métodos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, como se describe por Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide for Functional Group Preparations (Wiley, 1999); y Katritzky et al. (Ed.), Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon Press 1996).

65

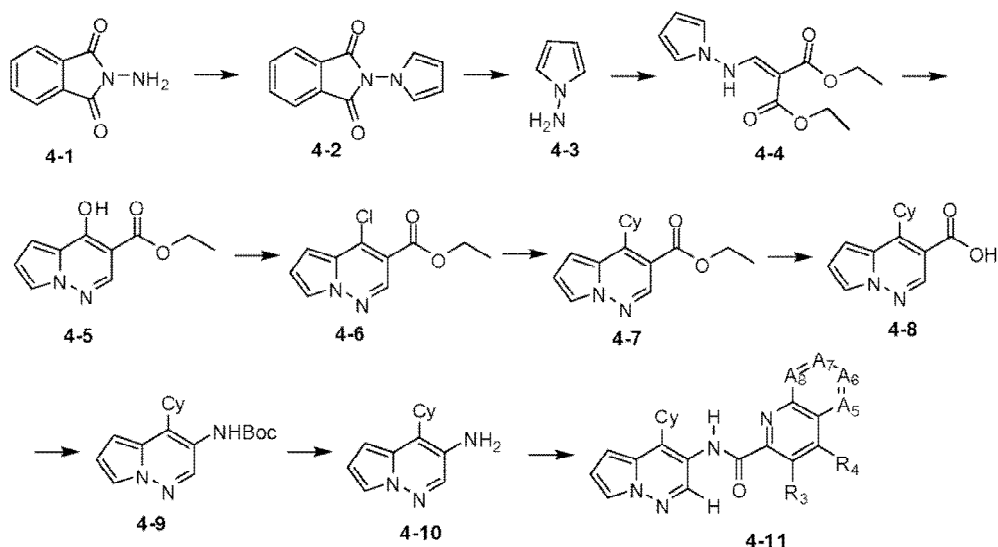
5
10
15
20
25



Esquema 3

[0209] Otros compuestos de fórmula (I) se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema 4. *N*-aminoftalimida disponible comercialmente 4-1 se pueden tratar con 2,5-dimetoxi THF a temperatura elevada para proporcionar el compuesto isoindolinadiona 4-2. Cuando se trata con monohidrato de hidrazina, 4-2 pueden hidrolizarse para dar 1-amino-pirrol 4-3. El aminopirrol 4-3 se puede transformar a 4-4 a través de condensación con dietilo-2-(etoximetileno) malonato de dietilo y la eliminación del etanol generado. El compuesto 4-4 se puede ciclar en un alto punto de ebullición disolvente tal como Dowtherm A a temperatura elevada para generar el compuesto de pirrolopiridacina 4-5. El compuesto 4-5 puede hacerse reaccionar con POCl₃ para dar el correspondiente chloropyrrolopyridazine 4-6. El acoplamiento de 4-6 con una Cy apropiada puede lograrse con métodos conocidos para un experto en la técnica, tales como el acoplamiento directo o un acoplamiento de Buchwald-Hartwig cuando Cy está unida a pirrolopiridacina a través de nitrógeno; o acoplamiento de Suzuki cuando Cy está unida a través de pirrolopiridacina de carbono. La saponificación del grupo éster del compuesto 4-7 para proporcionar un ácido carboxílico 4-8, seguido de transposición de Curtius para dar un compuesto amino protegido con Boc 4-9 y, la desprotección del grupo Boc puede entonces dar amino pirrolopiridazinas 4-10. Por último, el acoplamiento de amida de 4-10 con un ácido tal como 1-4 o 2-4 puede rendir compuestos deseados de fórmula 4-11. Las sustituciones en 4-11 pueden ser transformadas adicionalmente para grupos funcionales deseados en el producto final, o en cualquiera de las etapas de la síntesis, utilizando métodos conocidos para un experto en la técnica.

45
50
55
60
65



Esquema 4

[0210] Los materiales de partida, reactivos y productos intermedios cuya síntesis no se describe en el presente documento están disponibles comercialmente, conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar por métodos conocidos para un experto en la técnica.

5 **[0211]** Se apreciará por un experto en la técnica que los procesos descritos no son el único medio por el que los compuestos de la invención pueden ser sintetizados 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 adecuadas. Métodos sintéticos adecuados de
10 materiales de partida, productos intermedios y productos pueden ser identificados por referencia a la bibliografía, incluidas las 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, et al. (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, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, segunda edición, 2004); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984) (Ed.); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996).; Smith y otros, de *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6^a ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

20 III. USOS DE LOS COMPUESTOS

[0212] Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de uno o más miembros de la familia quinasa Pim y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de quinasa Pims. Para los usos descritos en el presente documento, cualquiera de los compuestos de la invención, incluyendo
25 cualquiera de las realizaciones de la misma, pueden ser utilizados.

[0213] Los compuestos de la invención pueden inhibir una o más de PIM1, PIM2 y Pim3. En algunas realizaciones, los compuestos son selectivos para una quinasa Pim sobre otro. "Selectivo" significa que el compuesto se une a o inhibe una quinasa Pim con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una enzima de referencia, tal como otra quinasa Pim. Por ejemplo, los compuestos pueden ser selectivos para Pim1 sobre Pim2 y Pim3, selectivo para PIM2 sobre PIM1 y Pim3, o selectivo para Pim3 sobre Pim1 y Pim2. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben 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 quinasas de receptor y no receptor Ser/Thr tal como quinasas de Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM, quinasas de fosforilasa, MEKK, ERK, MAPK y mTOR; quinasas de receptor Tyr tales como 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, Mar, TrkA, TrkB TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2; y receptores de quinasas no Tyr 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 in vitro incluye poner en contacto la enzima apropiada con el compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **[0214]** Por lo tanto, la presente descripción proporciona compuestos de la invención para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con quinasa Pim o un trastorno en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una composición farmacéutica del mismo. La presente divulgación también proporciona un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una composición farmacéutica del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada a quinasa Pim o trastorno. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o cualquiera de las realizaciones de la misma, o una composición farmacéutica del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada a quinasa Pim o trastorno.

55 **[0215]** Una enfermedad asociada a quinasa Pim puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que está directa o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la quinasa Pim, incluyendo la sobreexpresión y/o los niveles de actividad anormales. Los niveles de actividad anormales pueden determinarse comparando el nivel de actividad en el tejido normal, sano o células con un nivel de actividad en las células enfermas. Una enfermedad asociada a quinasa Pim también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se puede prevenir, mejorar, inhibir o curarse mediante la modulación de la actividad de quinasa Pim. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por la actividad anormal o la expresión (por ejemplo, la sobreexpresión) de uno o más Pim1, Pim2 y Pim3. En algunas realizaciones, la enfermedad se caracteriza por mutante Pim1, Pim2 o Pim3. Una enfermedad asociada a quinasa Pim también puede referirse a cualquier enfermedad, trastorno o condición en
60 donde la modulación de la expresión o actividad de una o más quinasas Pim es beneficiosa.
65

[0216] Enfermedades asociadas a quinasa Pim que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen el cáncer, incluyendo, en particular, cánceres en los que están regulados por incremento de quinasas Pim o un oncogén, por ejemplo, Myc o Bcl2, se activa. Enfermedades asociadas a quinasa Pim incluyen tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, 5 cáncer uterino, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza o cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc. Enfermedades asociadas a quinasa Pim también incluyen cánceres hematológicos, por ejemplo, linfoma, leucemia, como la leucemia aguda linfoblástica (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma de células grande difuso B (DLBCL), linfoma de células del manto, 10 linfoma no Hodgkin (incluyendo linfoma en recaída no Hodgkin, linfoma refractario no Hodgkin y linfoma recurrente no Hodgkin folicular), linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple.

[0217] Enfermedades asociadas a quinasa Pim que se pueden tratar usando los compuestos de la invención también incluyen trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), 15 leucemia mielógena crónica (CML) y similares. El trastorno mieloproliferativo puede ser mielofibrosis como mielofibrosis primaria (PMF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), post-policitemia vera/mielofibrosis esencial trombocitemia (Post-PV/ET MF), mielofibrosis post-trombocitemia esencial (Post-ET MF) o post-policitemia vera mielofibrosis (post-PV MF).

[0218] Enfermedades que se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención también incluyen trastornos inmunológicos tales como enfermedades autoinmunes asociadas a quinasa Pim. Los trastornos 20 inmunitarios incluyen la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, alergia a los alimentos, asma, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa.

[0219] Enfermedades que pueden ser tratadas con compuestos asociados a quinasa Pim de acuerdo con la invención también incluyen la aterosclerosis. 25

[0220] Los compuestos de la invención también pueden usarse para inhibir procesos de enfermedades en las que están implicadas quinasas Pim, incluyendo la angiogénesis y metástasis tumoral. 30

[0221] Debido al hecho de que quinasas Pim están reguladas por la vía de JAK/STAT, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades en las que la modulación de la señalización de JAK/STAT es beneficiosa. Por lo tanto, otras enfermedades que se pueden tratar usando los compuestos de la invención incluyen la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, diverticulosis, enfermedad de Grave, artritis 35 reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, vasculitis, tiroiditis autoinmune, dermatitis, psoriasis, escleroderma, esclerosis sistémica, vitiligo, injerto contra enfermedad de huésped, síndrome de Sjogren, glomerulonefritis y diabetes mellitus (tipo I).

[0222] Los términos "individuo" o "paciente", usados de forma intercambiable, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, 40 caballos o primates, y la mayoría de los seres humanos preferiblemente.

[0223] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" 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 45 está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

[0224] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, la 50 detención de un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revirtiendo la patología y/o sintomatología), tales como la disminución de la gravedad de la enfermedad. En una realización, tratar o tratamiento incluye prevención o reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad; p.ej., prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, 55 condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias de combinación

[0225] El crecimiento celular del cáncer y la supervivencia pueden ser afectados por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, es útil combinar inhibidores de la quinasa diferentes, exhibiendo diferentes preferencias en las quinasas de las que modulan las actividades, para el tratamiento de tales condiciones. La orientación de más de una vía de 60 señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de resistencia a fármacos que surgen en una población de células, y/o reducir la toxicidad del tratamiento. 65

[0226] Por consiguiente, los inhibidores de Pim de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa para el tratamiento de enfermedades, como el cáncer, que se ven afectados por múltiples vías de señalización. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, quinasa de fosforilasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PD GF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK- 1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Mar, 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. Adicionalmente, los inhibidores de Pim de la invención se pueden combinar con los inhibidores de las quinasas asociadas con la vía de señalización PIK3/Akt/mTOR, tales como PI3K, Akt (incluyendo Akt1, Akt2 y Akt3) y quinasas de mTOR.

[0227] Los inhibidores de Pim de la presente invención pueden usarse además en combinación con otros métodos de tratamiento de cánceres, por ejemplo por la quimioterapia, irradiación o cirugía. Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos anti-cáncer, tales como quimioterapéuticos. Ejemplos quimioterapéuticos incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, busulfan oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, diftiox, denileucina diftiox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, 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 histrelinina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, disodio pemetrexado, pentostatina, pipobromano, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecan, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

[0228] Los inhibidores de Pim de la presente invención pueden usarse además en combinación con uno o más agentes anti-inflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

[0229] Cuando más de un agente farmacéutico se administra a un paciente, pueden administrarse simultáneamente, de forma secuencial, o en combinación (por ejemplo, durante más de dos agentes).

IV. Formulación, formas de dosificación y administración

[0230] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Así, 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 de la misma, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de rutas, dependiendo de si está indicado el tratamiento local o sistémico y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular intraperitoneal o inyección o infusión; o intracraneal, p.ej., administración intraventricular o intratecal. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

[0231] 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 farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un portador tal en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, p.ej., hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

5 [0232] En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de malla inferior a 200. 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, p.ej., aproximadamente 40 de malla.

10 [0233] Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la invención se pueden preparar por procesos conocidos en la técnica véase, por ejemplo, WO 2002/000196.

15 [0234] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilo celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes tales como benzoatos de metilo y propilhidroxi; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

20 [0235] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y al menos un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente 98% de celulosa microcristalina y dióxido de silicio alrededor de 2% p/p.

25 [0236] 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 en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un componente seleccionado a partir de celulosa microcristalina, 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 la celulosa microcristalina, hidrato de monolactosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, 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 celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas realizaciones, el monohidrato de lactosa es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la metilcelulosa de hidroxipropilo es metilcelulosa de hidroxipropilo 2208 K4M (por ejemplo, Metocel K4 M Premier™) y/o metilcelulosa de hidroxipropilo 2208 K100LV (por ejemplo, Metocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

40 [0237] En algunas realizaciones, un proceso de granulación en húmedo se utiliza para producir la composición. En algunas realizaciones, un procedimiento de granulación seca se utiliza para producir la composición.

45 [0238] Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene alrededor de 10 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene alrededor de 50 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene alrededor de 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

50 [0239] Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente nocivos (por ejemplo, al menos de grado de Alimento Nacional, generalmente al menos de calidad analítica, y más típicamente al menos de grado farmacéutico). En particular, para el consumo humano, la composición se fabrica o se formula en virtud de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación como se define en las normas aplicables de la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o en total cumplimiento con todos los reglamentos de Buenas Prácticas de Fabricación de la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos.

55 [0240] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección 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.

5 [0241] La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera 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 la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos 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. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba modelo in vitro o animales.

20 [0242] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida 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 normalmente se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, p.ej., aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

25 [0243] Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales pueden ser utilizados para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

30 [0244] 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 adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

35 [0245] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos o orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe supra. 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 pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una máscara facial, tienda o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Solución, suspensión, o composiciones en polvo se pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

40 [0246] 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 de, p.ej., parafina líquida, éter de alquilo de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Composiciones de soporte de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monostearato de glicerina, PEG-monostearato de glicerina y alcohol estearílico cetilo. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, celulosa de hidroxietilo, 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 envasar convenientemente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están opcionalmente asociados con instrucciones para el tratamiento de la indicación de selección, p.ej., psoriasis u otra condición de la piel.

45 [0247] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera 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 eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente y similares.

[0248] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para uso como tales, o liofilizadas, siendo la preparación liofilizada combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto 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 de los anteriores excipientes, portadores o estabilizantes resultará en la formación de sales farmacéuticas.

[0249] La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera 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 la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos 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. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba de modelo in vitro o de animales.

V. Compuestos marcados y métodos de ensayo

[0250] Los compuestos de la invención pueden ser útiles además en la investigación de procesos biológicos, incluyendo la señalización de quinasa, en tejidos normales y anormales. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-marcado, fluorescente marcado, etc.) que serían útiles no sólo en las técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar quinasas Pim en muestras de tejido, incluyendo el ser humano, y para identificar ligandos de quinasas Pim mediante la unión de inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de quinasa Pim que contienen tales compuestos marcados.

[0251] La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en la que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ^3H (también escritos como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos marcados radioactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para etiquetado de quinasa Pim in vitro y ensayos de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o generalmente serán los más útiles. Para aplicaciones de formación de radioimágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente serán más útiles.

[0252] Se ha de entender que un "compuesto marcado" o "radio-marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . 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.

[0253] Específicamente, un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) que está marcado puede ser evaluado por su capacidad de unirse a una quinasa Pim por seguimiento de su variación de la concentración al ponerse en contacto con la quinasa Pim, a través del seguimiento de la etiqueta. Por ejemplo, un compuesto de ensayo (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se unen a una quinasa Pim (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto estándar para la unión a la quinasa Pim se correlaciona directamente con su afinidad de unión. A la inversa, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar se etiqueta y los compuestos de ensayo están no etiquetados. En consecuencia, la concentración del compuesto estándar marcado se controla con el fin de evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de ensayo, y la afinidad de unión relativa del compuesto de ensayo se determinó de este modo.

VI. Kits

[0254] La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a quinasa Pim o trastornos, como el cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o cualquiera de las formas de realización de los mismos. Tales kits pueden incluir además uno o más de los diversos componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, p.ej., recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes, pueden también ser incluidos en el kit.

[0255] 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 técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los ejemplos se han encontrado para ser inhibidores de quinasa de Pim de acuerdo con al menos un ensayo descrito en el presente documento.

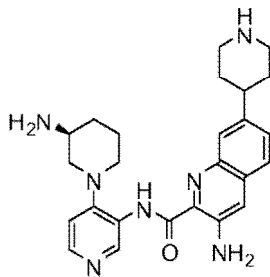
EJEMPLOS

[0256] Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan a continuación. Purificación Prep LC-MS de Acceso Abierto de algunos de los compuestos preparados se realizó en sistemas de fraccionamiento de masa de aguas dirigida. La configuración del equipo, protocolos y software de control básico para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, por ejemplo, Blom, "Two-Pump At Column 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.

Ejemplo 1

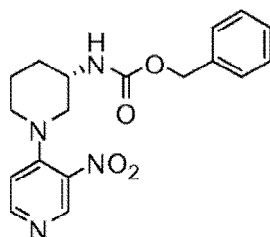
3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-piperidina-4-ilquinolina-2-carboxamida

[0257]



Paso 1. Bencilo [(3S)-1-(3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

[0258]

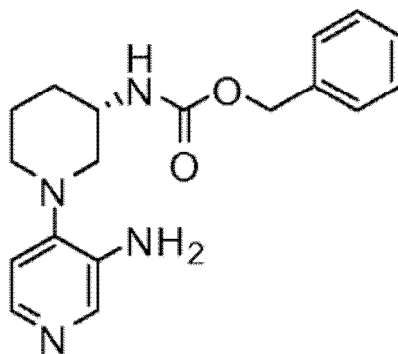


[0259] A un vial de microondas de 20 ml que contenía 4-cloro-3-nitropiridina (Aldrich, 1,373 g, 8,660 mmol) y bencilo (3S)-piperidina-3-ilcarbamato (MolBridge, 2,077 g, 8,865 mmol), 1-butanol (10,0 ml) se añadió seguido de DIPEA (1,836 g, 14,20 mmol). La mezcla se irradió con microondas a 130°C durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30% de

MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (2,96 g, 96%). LCMS calc. para $C_{18}H_{21}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 357,2; encontrado 357,1.

Paso 2. Bencilo [(3S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

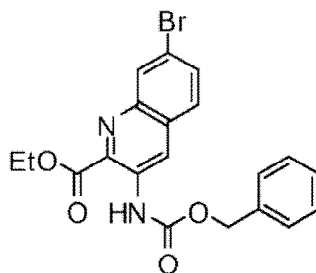
[0260]



[0261] A una solución de bencilo [(3S)-1-(3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (2,96 g, 8,30 mmol) en AcOH (36,00 ml, 633,2 mmol), polvo de hierro (2,703 g, 48,40 mmol) se añadió seguido de agua (5,00 ml, 278 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (100 ml) al residuo resultante. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (Celite ®). La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con una solución acuosa 10% en peso. K_3PO_4 (150 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-20% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanquecino (2,24 g, 83%) de color blanquecino. LCMS calc. para $C_{18}H_{23}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 327,2; encontrado 327,2.

Paso 3. Etilo 3-[(benciloxi)carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato

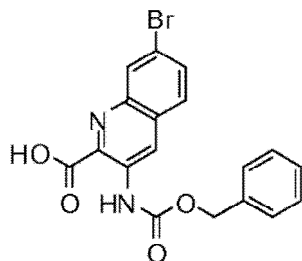
[0262]



[0263] La piridina se añadió (727,5 mg, 9,197 mmol) a una solución de acetato de 3-amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (Ark Pharm, 1069 mg, 3,622 mmol) en DCM (10,0 ml). La mezcla se enfrió a $-10^{\circ}C$. Se añadió una solución de cloroformiato de bencilo (816,5 mg, 4,547 mmol) en DCM (5,0 ml) lentamente a la solución. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del sub-título como un sólido (1,54 g, 99%) de color blanquecino. LCMS calc. para $C_{20}H_{18}BrN_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 429,0; encontrado 429,0.

Paso 4. Ácido 3-[(Benciloxi)carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxílico

[0264]



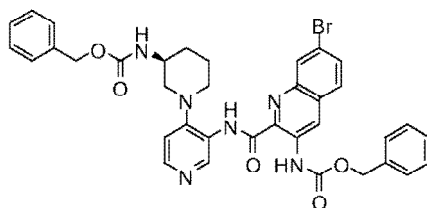
5
10
15
20
25

[0265] A una mezcla de acetato de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (887,5 mg, 2,067 mmol) y K_3PO_4 (1,494 mg, 7,038 mmol), 1,4 dioxano (10,0 ml) se añadió, seguido de agua (10,0 ml). La mezcla se calentó a $100^\circ C$ durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). Se añadió AcOH (1,313 mg, 21,86 mmol) para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-15% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (632,0 mg, 76%). LCMS calc. para $C_{18}H_{14}BrN_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 401,0; encontrado 401,0.

Paso 5. Bencilo [(3S)-1-(3-[[3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-bromoquinolina-2-ilo]carbonilo]amino}piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo] carbamato

30
35

[0266]



40
45

[0267] A una mezcla de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxílico (632,0 mg, 1,575 mmol), bencilo [(3S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (559,9 mg, 1,715 mmol) y se añadió, seguido de DIPEA (1,854 mg, HATU (1,822 mg, 4,792 mmol), DMF (15,0 ml) 14,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del subtítulo (912,7 mg, 82%). LCMS calc. para $C_{36}H_{34}BrN_6O_5$ (M+H)⁺: m/z = 709,2; encontrado 709,1.

Paso 6. 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-piperidina-4-ilquinolina-2-carboxamida

50
55
60
65

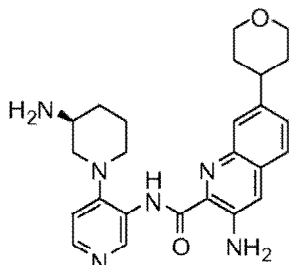
[0268] A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadió bencilo [(3S)-1-(3-[[3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-bromoquinolina-2-ilo]carbonilo]amino}piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (56,4 mg, 0,0795 mmol), clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de (ArkPharm, 48,2 mg, 0,140 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilo-1,1'-bifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)] paladio (II) (Aldrich, 3,2 mg, 0,0041 mmol) y K_3PO_4 (53,4 mg, 0,252 mmol). El vial se selló con un tabique forrado con Teflon®, y luego se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió 1,4-dioxano (1,00 ml) a través de una jeringa, seguido de agua desoxigenada (0,50 ml). La mezcla se calentó a $60^\circ C$ durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice (eluyendo con MeCN), y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en MeOH (4,0 ml) y 10% en peso de Pd sobre carbono se añadió (43,4 mg, 0,0408 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm.) Durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto de título sal de tetraquitrifluoroacetato como un sólido amarillo (13,1 mg, 18%). LCMS calc. para $C_{25}H_{32}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 446,3; encontrado 446,2. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,97 - 8,90 (m, 1H), 8,84 - 8,69 (m, 1H), 8,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,43 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H) ppm.

Ejemplo
carboxamida

23-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-

5 [0269]

10



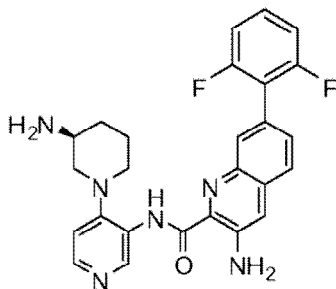
15

20 [0270] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), utilizando ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico éster del pinacol (Aldrich) en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₅H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 447,2; encontrado 447,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,07 - 3,91 (m, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 2H), 3,24 a 3,12 (m, 3H), 3,10 a 3,3 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,02 - 1,76 (m, 5H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 1H) ppm.

30 Ejemplo 3 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2,6-difluorofenilo)quinolina-2-carboxamida

[0271]

35



40

45

[0272] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), usando ácido 2,6-difluorofenilborónico éster de pinacol (Combi-Blocks) en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₆H₂₅F₂N₆O (M+H)⁺: m/z = 475,2; encontrado 475,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,4, 6,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 1,96 - 1,74 (m, 3H), 1,20 (s, 1H) ppm.

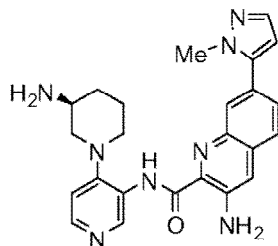
55

Ejemplo 4

60 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0273]

65

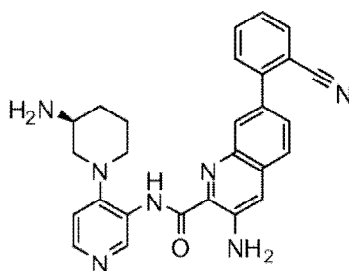


[0274] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), utilizando ácido 1-metilo-1H-pirazol-5-borónico éster de pinacol (Aldrich) en lugar de 4-(4,4, 5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₄H₂₇N₈O (M+H)⁺: m/z = 443,2; encontrado 443,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 3H), 1,30 a 1,12 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 5

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-cianofenilo)quinolina-2-carboxamida

[0275]



[0276] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), usando éster pinacol del ácido 2-cianofenilborónico (Aldrich) en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)ridina-1-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₇H₂₆N₇O (M+H)⁺: m/z = 464,2; encontrado 464,2.

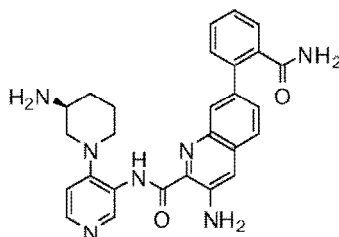
Ejemplo 6

3-Amino-7-[2-(aminocarbonilo)fenilo]-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida

[0277]

5

10



15

[0278] El compuesto del título se aisló como un subproducto durante la preparación de 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-cianofenilo)quinolina-2-carboxamida (Ejemplo 5). Una muestra pura del compuesto del título se obtuvo como una purificación siguiente sólido amarillo usando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 mL/min.). LCMS calc. para C₂₇H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 482,2; encontrado 482,2.

20

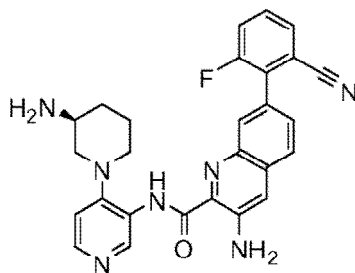
Ejemplo 7

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-ciano-6-fluorofenilo)quinolina-2-carboxamida

25

[0279]

30



35

40

[0280] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), usando ácido 2-fluoro-6- ciano-fenilborónico éster de pinacol (Combi-Blocks) en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₇H₂₅FN₇O (M+H)⁺: m/z = 482,2; encontrado 482,2.

45

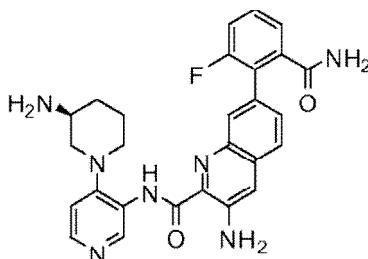
Ejemplo 8

3-Amino-7-[2-(aminocarbonilo)-6-fluorofenilo]-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida

50

[0281]

55



60

65

[0282] El compuesto del título se aisló como un subproducto durante la preparación de 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-ciano-6-fluorofenilo)quinolina-2-carboxamida (Ejemplo 7). Una muestra pura del compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo tras purificación usando RP-HPLC (XBridge™ columna

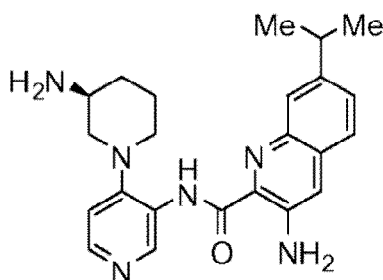
C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 30 mL/min.). LCMS calc. para C₂₇H₂₇N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 500,2; encontrado 500,2.

Ejemplo 9**5 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-isopropilquinolina-2-carboxamida****[0283]**

10

15

20



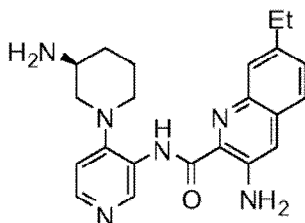
[0284] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), usando ácido isopropenil-borónico éster de pinacol (Aldrich) en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₃H₂₉N₆O (M+H)⁺: m/z = 405,2; encontrado 405,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 3H), 1,31 - 1,28 (m, 6H), 1,27 - 1,19 (m, 1H) ppm.

30

Ejemplo 10**35 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida****[0285]**

40

45



[0286] El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al del ejemplo 1 (paso 6), usando éster pinacol del ácido vinilborónico (Aldrich) en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. El producto bruto se purificó usando RP-HPLC (XBridge™ columna 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 producto del título como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₂H₂₇N₆O (M+H)⁺: m/z = 391,2; encontrado 391,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN): δ 9,46 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,5 y 1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 1H), 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 12,1, 10,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,26 - 1,20 (m, 1H).

50

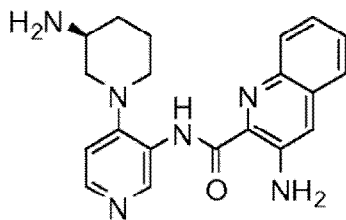
55

Ejemplo 11

60

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida**[0287]**

65

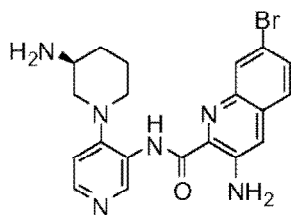


[0288] A una solución de bencilo [(3S)-1-(3-[[3-[[3-((benciloxi)carbonilo]amino)-7-bromoquinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato (paso 5 en el Ejemplo 1, 51,3 mg, 0,0723 mmol) en MeOH (2,0 ml), 10% en peso de Pd sobre carbono (8,3 mg, 0,0078 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm.) durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se eluyó con MeOH y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (XBridge™ columna 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 amarillo (4,3 mg, 16%). LCMS calc. para C₂₀H₂₃N₆O (M+H)⁺: m/z = 363,2; encontrado 363,2.

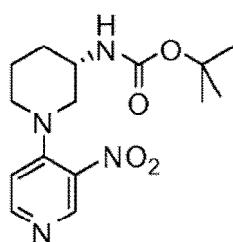
Ejemplo 12

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-bromoquinolina-2-carboxamida

[0289]



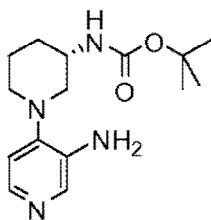
Paso 1. terc-butilo [(3S)-1-(3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato
[0290]



[0291] A un vial de microondas de 20 ml que contenía 4-cloro-3-nitropiridina (Aldrich, 1,350 g, 8,515 mmol) y *terc*-butilo (3S)-piperidina-3-ilcarbamato (Combi-Blocks, 1,922 g, 9,597 mmol), se añadió 1-butanol (13,0 ml), seguido de DIPEA (2,213 g, 17,12 mmol). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 130°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del sub-título como un sólido amarillo (2,69 g, 98%). LCMS calc. para C₁₅H₂₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 323,2; encontrado 323,2.

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

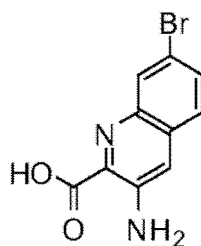
[0292]



[0293] A una solución de *tert*-butilo [(3S)-1-(3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (2,69 g, 8,34 mmol) en EtOH (30,0 ml), polvo de hierro (se añadió 2,335 g, 41,81 mmol), seguido de AcOH (7,04 g, 117 mmol) y agua (7,00 ml, 388 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (100 ml) al residuo y la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con 10% en peso ac. K₃PO₄ (150 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y después se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanquecino (2,13 g, 87%) de color blanquecino. LCMS calc. para C₁₅H₂₅N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 293,2; encontrado 293,2.

Paso 3. Ácido 3-Amino-7-bromoquinolina-2-carboxílico

[0294]



[0295] A una mezcla de etilo 3-amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (Ark Pharm, 113,9 mg, 0,3859 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (82,8 mg, 1,97 mmol), THF (2,50 ml) se añadió, seguido por el agua (0,50 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (25 ml), seguido por AcOH (245,9 mg, 4,095 mmol) para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar un sólido amarillo (83,3 mg). El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₀H₈BrN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 267,0; encontrado 267,0.

Paso 4. 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-bromoquinolina-2-carboxamida

[0296] A una mezcla de 7-bromoquinolina-2 3-amino-ácido carboxílico (27,4 mg, 0,103 mmol), *tert*-butilo [(3S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (31,4 mg, 0,107 mmol) y HATU (78,2 mg, 0,206 mmol), DMF (1,00 ml) se añadió, seguido de DIPEA (83,6 mg, 0,647 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2,0 ml); A continuación se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 sólido amarillo (10,1 mg, 22%). LCMS calc. para C₂₀H₂₂BrN₆O (M+H)⁺: m/z = 441,1; encontrado 441,1.

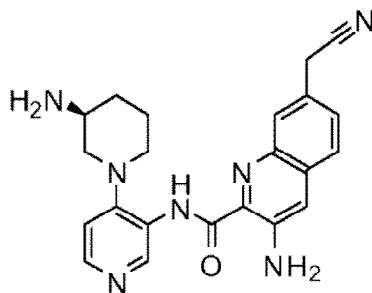
Ejemplo 13

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxamida

[0297]

5

10



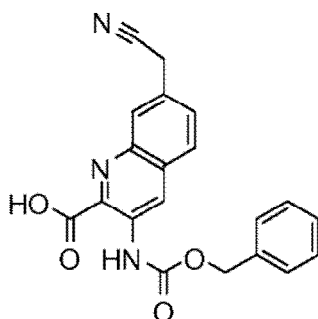
15

Paso 1. Ácido 3-((Benciloxi)carbonilo)amino-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxílico

[0298]

20

25



30

35

40

45

[0299] A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética, acetato de 3-
 {[(benciloxi)carbonilo]amino}-7-bromoquinolina-2-carboxilato (105,9 mg, 0,2467 mmol), ácido 4-isoxazolborónico
 éster de pinacol (Aldrich, 75,8 mg, 0,389 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilo-1,1'-bifenilo) [2-(2'-
 amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II) (Aldrich, 20,5 mg, 0,0260 mmol) y carbonato de cesio (257,9 mg, 0,7915 mmol) se
 añadieron. El vial se selló con un tabique forrado con Teflon®, y luego se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres
 veces. Se añadió 1,4-dioxano (2,00 ml) a través de una jeringa, seguido de agua desoxigenada (1,00 ml). La mezcla
 de reacción se calentó a 90°C durante 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriarse,
 la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml). Se añadió AcOH (159 mg, 2,66 mmol) para ajustar el pH a 5. La
 mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó
 sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida
 sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (46,2 mg,
 52%). LCMS calc. para C₂₀H₁₆N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 362,1; encontrado 362,1.

50

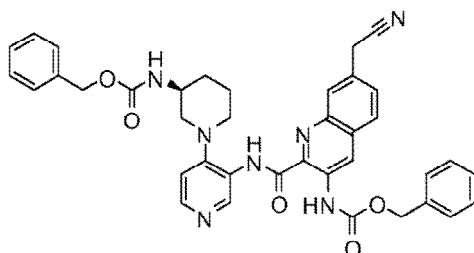
Paso 2. Bencilo [(3S)-1-[3-({[(benciloxi)carbonilo]amino}-7-(cianometilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino]piridina-4-
 ilo] piperidina-3-ilo] carbamato

[0300]

50

55

60



65

[0301] A una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxílico (46,2 mg, 0,128
 mmol), bencilo [(3S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (46,6 mg, 0,143 mmol) y se añadió, seguido
 de DIPEA (181,8 mg, HATU (153,3 mg, 0,4032 mmol), DMF (2,00 ml) 1,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 15 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (65,8 mg, 77%). LCMS calc. para C₃₈H₃₆N₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 670,3; encontrado 670,3.

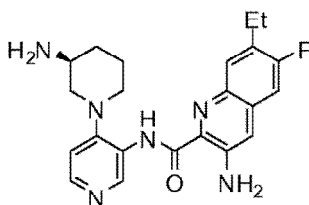
Paso 3. 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxamida

[0302] A una solución de bencilo {[3S)-1-[3-({[3-((benciloxi)carbonilo)amino]-7-(cianometilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo}carbamato (65,8 mg, 0,0982 mmol) en MeOH (2,0 ml), se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (15,4 mg, 0,0145 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm.) Durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH), y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 sólido amarillo (3,4 mg, 9%). LCMS calc. para C₂₂H₂₄N₇O (M+H)⁺: m/z = 402,2; encontrado 402,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,76 (m, 2H), 1,22 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 14

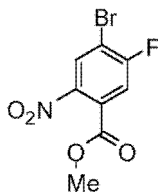
3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-6-fluoroquinolina-2-carboxamida

[0303]



Paso 1. Metilo 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoato

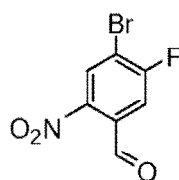
[0304]



[0305] A una solución agitada de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico (Ark Pharm, 5,387 g, 20,40 mmol) en DMF (80,0 ml) a 0°C se añadió carbonato de potasio (5,870 g, 42,47 mmol), seguido de yoduro de metilo (8,789 g, 61,92 mmol). Después de agitarse a 0°C durante 15 min., la reacción se calentó a 40°C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (5,348 g, 94%). LCMS calc. para C₈H₆BrFNO₄ (M+H)⁺: m/z = 277,9; encontrado sin ionización.

Paso 2. 4-Bromo-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído

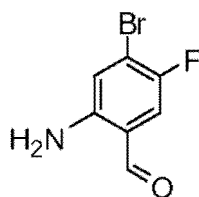
[0306]



[0307] A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (5,348 g, 19,24 mmol) en DCM (100 ml) a -78°C , una solución de hidruro de diisobutilaluminio en DCM (1,0 M, 25,0 ml, 25,0 mmol) se añadió gota a gota durante un período de 10 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Después, se añadió MeOH (10,0 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 10% en peso de tartrato de sodio (100 ml) a la mezcla. Después, la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se formó una bicapa distinta. Después, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del sub-título como un sólido amarillo pálido (4,19 g, 88%). LCMS calc. para $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrFNO}_3$ (M+H)⁺: m/z = 247,9; encontrado ninguna ionización.

Paso 3. 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzaldehído

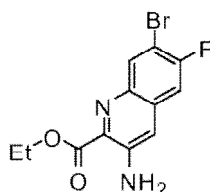
[0308]



[0309] A una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (2,219 g, 8,947 mmol) y polvo de hierro (2,535 g, 45,39 mmol), EtOH (30,0 ml) se añadió, seguido por AcOH (10,0 ml) y agua (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (150 ml) al residuo resultante. La mezcla formada se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de tierra de diatomeas se lavó con 10% en peso ac. K_3PO_4 (150 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó y después se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del sub-título como un sólido amarillo (1,518 g, 78%). LCMS calc. para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrFNO}$ (M+H)⁺: m/z = 218,0; encontrado 217,9.

Paso 4. Etilo 3-amino-7-bromo-6-fluoroquinolina-2-carboxilato

[0310]

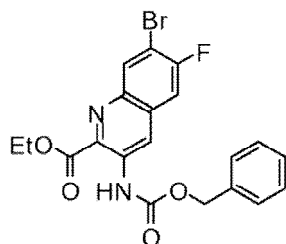


[0311] A una solución de piridina (310,6 mg, 3,927 mmol) en EtOH (8,0 ml), se añadió una solución de bromopiruvato de etilo (752,1 mg, 3,857 mmol) en EtOH (8,0 ml) gota a gota durante un período de 20 min. La mezcla se calentó a 65°C durante 1 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzaldehído (796,1 mg, 3,651 mmol), seguido de piridina (690,6 mg, 8,731 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 5 h. Pirrolidina (640,1 mg, 9,000 mmol) se añadió a continuación. Después de calentarse durante 3 h adicionales, la mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del sub-título como un sólido amarillo (882,5 mg, 77%). LCMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{rFN}_2\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 313,0; encontrado 313,0.

Paso 5. Etilo 3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-bromo-6-fluoroquinolina-2-carboxilato

[0312]

5



10

[0313] DCM (10,0 ml) se añadió a una mezcla de acetato de 3-amino-7-bromo-6-fluoroquinolina-2-carboxilato (882,5 mg, 2,818 mmol) y piridina (592,1 mg, 7,485 mmol). La mezcla se enfrió a -10°C . Se añadió una solución de cloroformiato de bencilo (650,6 mg, 3,623 mmol) en DCM (5,0 ml) lentamente durante un periodo de 5 min. Se dejó entonces que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO_3 (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco (854,9, 68%). LCMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrFN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 447,0$; encontrado 447,0.

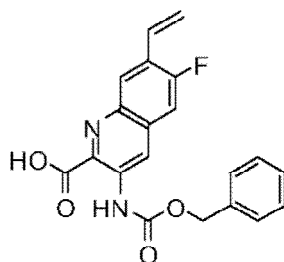
20

Paso 6. 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-6-fluoro-7-vinilquinolina-2-ácido carboxílico

25

[0314]

30



35

[0315] A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética, etilo 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-7-bromo-6-fluoroquinolina-2-carboxilato (252,8 mg, 0,5652 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilo-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio(II) (Aldrich, 22,8 mg, 0,0289 mmol) y K_3PO_4 se añadieron (392,6 mg, 1,850 mmol). El vial se selló con un tabique forrado con Teflon®, y luego se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido vinilborónico (146,9 mg, 0,9538 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) a través de una jeringa, seguido de agua desoxigenada (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Agua (50 ml) se añadió seguido por AcOH (379 mg, 6,32 mmol) para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (153,2 mg, 74%). LCMS calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 367,1$; encontrado 367,1.

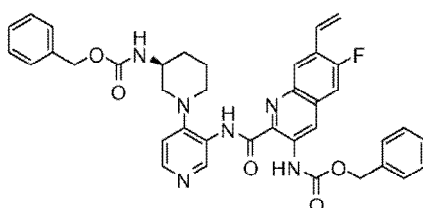
50

Paso 7. Bencilo [(3S)-1-(3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-6-fluoro-7-viniloquinolina-2-ilo)carbonilo]amino}piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

55

[0316]

60



65

[0317] A una mezcla de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-6-fluoro-7-vinilquinolina-2-ácido carboxílico (153,2 mg, 0,4182 mmol), bencilo [(3S)-1-(3-(aminopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (151,1 mg, 0,4629 mmol) y se añadió, seguido de DIPEA (570,1 mg, 4,411 mmol) de HATU (485,8 mg, 1,278 mmol), DMF (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de Flash sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para dar el compuesto del subtítulo (242,7 mg, 86%). LCMS calc. para C₃₈H₃₆FN₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 675,3; encontrado 675,3.

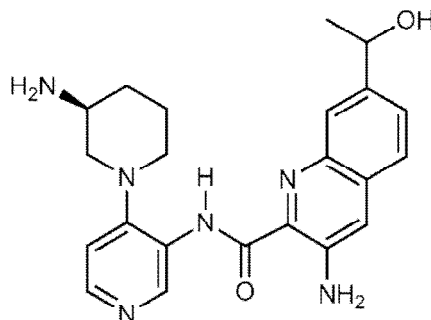
Paso 8. 3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-6-fluoroquinolina-2-carboxamida

[0318] A una solución de bencilo [(3S)-1-(3)-{[(3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-6-fluoro-7-viniloquinolina-2-ilo]carbonilo]amino }piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (242,7 mg, 0,3597 mmol) en MeOH (7,00 ml), 10% en peso de Pd sobre carbono (66,7 mg, 0,0627 mmol) se añadió. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente bajo hidrógeno (1 atm.) Durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con MeOH) y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando RP-HPLC (XBridge™ columna C18, 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 sólido amarillo (20,2 mg, 14%). LCMS calc. para C₂₂H₂₆FN₆O (M+H)⁺: m/z = 409,2; encontrado 409,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,56 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 3H), 2,55 (m, J = 9,6 Hz, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,37 - 1,32 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 15

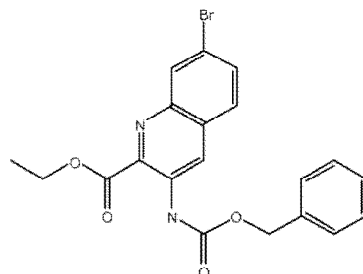
3-amino-N-{4-[(3 S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-etilo)quinolina-2-carboxamida

[0319]



Paso 1. Etilo 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-7-bromoquinolina-2-carboxilato

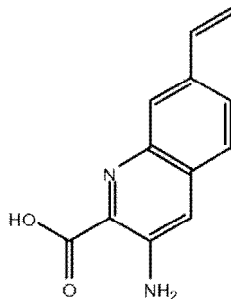
[0320]



[0321] DCM (20,0 ml) se añadió a un matraz que contenía etilo 3-amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (de fuente comercial, 1,38 g, 4,68 mmol) y piridina (1,0 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -10°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (0,843 ml, 5,61 mmol) lentamente. Se dejó entonces que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo resultante se trituró con MeOH (10 ml) para formar un precipitado que se recogió por filtración al vacío y se lavó con MeOH frío para dar el compuesto del subtítulo (1,73 g, 86%) como un polvo blanco. LCMS calc. para C₂₀H₁₈BrN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 429,2. Encontrado: 429,1.

Paso 2. 3-Amino-7-vinilquinolina-2-ácido carboxílico

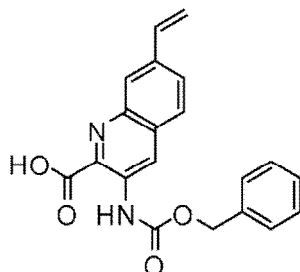
[0322]



[0323] Etilo 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (1,50 g, 3,49 mmol), K_3PO_4 (1,48 g, 6,97 mmol), 1,4-dioxano (45 ml), agua (7,5 ml) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,80 g, 5,2 mmol) se añadieron a un matraz. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, a continuación, diciclohexilo(2',4',6'-trisisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina - (2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro) paladio (1:1) (0,18 g, 0,23 mmol) se añadió. Después, el matraz se selló y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar, NaOH ac.; (2,5 M; 45 ml) se añadió, se calentó la mezcla turbia resultante luego a 95°C durante 3 h, y después se dejó enfriar. El producto en bruto formado como un precipitado, que se recogió por filtración a vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para $C_{12}H_{11}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 215,2. Encontrado: 215,0.

Paso 3. 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-vinilquinolina-2-ácido carboxílico

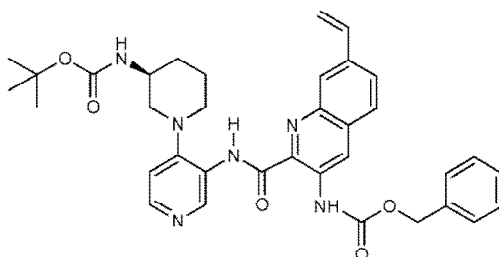
[0324]



[0325] Un vial que contiene ácido 3-amino-7-vinilquinolina-2-carboxílico en bruto (0,75 g, 3,5 mmol), agua (60 ml) y NaOH (7,0 g, 180 mmol) se enfrió a -10°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (5,0 ml, 33 mmol) lentamente a la mezcla. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. La capa acuosa restante se neutralizó con HCl ac. El precipitado amarillo formado se recogió por filtración al vacío, y se lavó con MeOH frío para dar el compuesto del subtítulo (1,12 g, 92%) como un polvo de color amarillo claro. LCMS calc. para $C_{20}H_{17}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 349,1. Encontrado: 349,1.

Paso 4. bencilo (2-[[4-[(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-viniloquinolina-3-ilo)carbamato

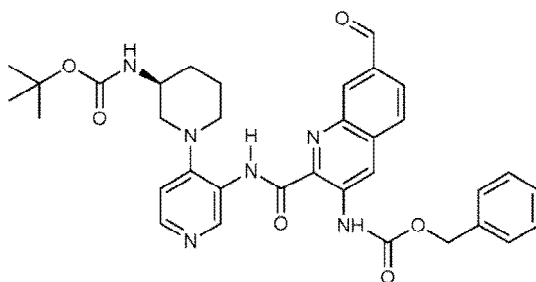
[0326]



[0327] Ácido 3-[[Benciloxi]carbonilo]amino{-7-vinilquinolina-2-carboxílico (0,55 g, 1,6 mmol) se mezcló con *tert*-butilo [(3 S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,46 g, 1,6 mmol), DMF (4,0 ml), HATU (1,2 g, 3,2 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Ac. NaOH (1 M, 20 ml) se añadió luego a la mezcla de reacción. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración a vacío para dar el compuesto del sub-título (0,52 g, 53%) como un polvo de color amarillo claro. LCMS calc. para $C_{35}H_{39}N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z = 623,2. Encontrado: 623,3.

Paso 5. Bencilo (2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-formylquinolina-3-ilo)carbamato

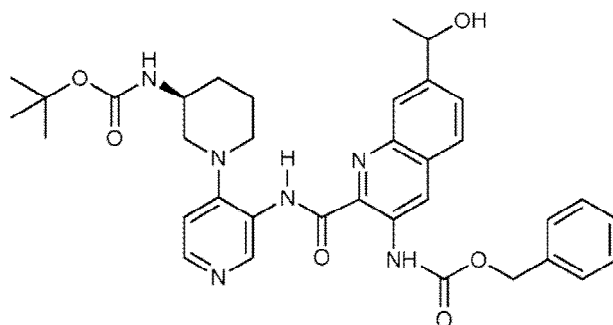
[0328]



[0329] Bencilo (2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-viniloquinolina-3-ilo)carbamato (520 mg, 0,84 mmol) se mezcló con THF (20 ml), 0,25 M de tetróxido de osmio en agua (1,0 ml, 0,3 mmol) y metaperyodato de sodio (840 mg, 3,9 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h, después se dejó enfriar. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas, que se aclaró con THF fresco. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice, eluyendo la columna con EtOAc en hexanos (0-100%) para dar el compuesto del subtítulo (320 mg, 61%) como polvo amarillo. LCMS calc. para $C_{34}H_{37}N_6O_6$ (M+H)⁺: m/z = 625,2. Encontrado: 625,1.

Paso 6. Bencilo [2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(1-hidroxi)etil)quinolina-3-ilo]carbamato

[0330]



[0331] A una mezcla de Bencilo (2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-formilquinolina-3-ilo)carbamato (0,200 g, 0,320 mmol) en THF (5,0 ml), bromuro de metilmagnesio en THF (3,0 M, 0,43 ml, 1,3 mmol) se añadió lentamente a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y 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, después se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (201 mg, 98%). LCMS calc. para $C_{35}H_{41}N_6O_6$ (M+H)⁺: m/z = 641,2. Encontrado: 641,1.

Paso 7. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi)etil)quinolina-2-carboxamida

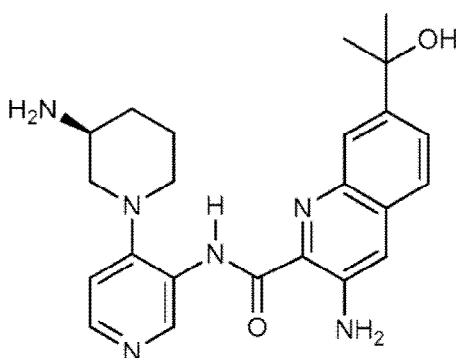
[0332] Una mezcla de bencilo [2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-(1-hidroxi)etil)quinolina-3-ilo]carbamato (0,020 g, 0,031 mmol) y Pd al 10% sobre carbono (0,100 g, 0,0940 mmol) en MeOH (20 ml) se hidrogenó bajo 20 psi de H_2 durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración a vacío, y el filtrado transparente se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió una mezcla de

DCM (1,0 ml) y TFA (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó por LCMS prep (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm. Columna OBD™, 30 x 10 mm, 60 ml/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar el compuesto del título como un polvo blanco. LCMS calc. para C₂₂H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 407,3. Encontrado: 407,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,29 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,89-4,79 (m, 1H), 3,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 4 0,2 Hz, 1H), 3,15 - 3,6 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 1,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,27 - 1,16 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 16

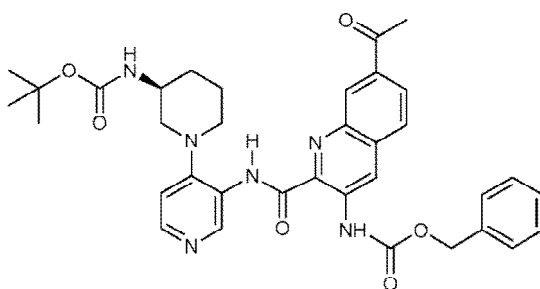
3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida

[0333]



Paso 1; de *terc-Butilo* [(3S)-1-(3-[[7-acetilo-3-[(benciloxi)carbonilo]amino]quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato

[0334]



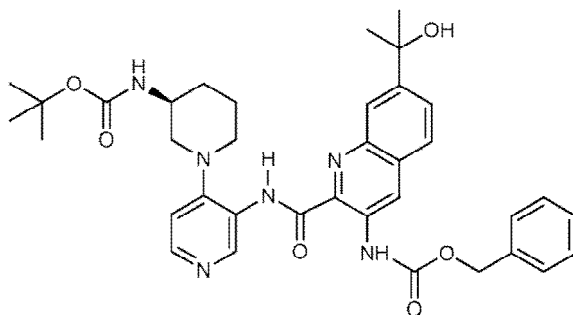
[0335] Una solución de *bencilo* [2-[[4-[(3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(1-hidroxietilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,100 g, 0,156 mmol) (del Ejemplo 15, paso 7) en DCM (0,50 ml) se mezcló con una solución de *Dess-Martin* (0,099 g, 0,23 mmol) en DCM (0,50 ml, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla en bruto se diluyó con DCM y se lavó con NaOH ac. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (100 mg, 100%). LCMS calc. para C₃₅H₃₉N₆O₆ (M+H)⁺: m/z = 639,2. Encontrado: 639,2.

Paso 2. *Bencilo* [2-[[4-[(3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0336]

5

10



15 **[0337]** A una mezcla de *terc*-butilo [(3*S*)-1-(3-[(7-acetilo-3-[(benciloxi)carbonilo]amino]quinolina-2-ilo)carbonilo]amino]piridina-4-ilo]piperidina-3-ilo]carbamato (0,100 g, 0,156 mmol) en THF (4,0 ml), bromuro de metilmagnesio en THF (3,0 M, 0,43 ml, 1,3 mmol) se añadió lentamente a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y 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, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (94 mg, 92%). LCMS calc. para C₃₆H₄₃N₆O₆ (M+H)⁺: m/z = 655,2. Encontrado: 655,1.

25

*Paso 3. 3-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida*

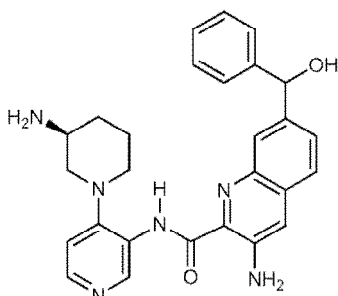
30 **[0338]** Una mezcla de bencilo [2-[(4-[(3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(1-hidroxi-1-)quinolina-3-ilo]carbamato (0,020 g, 0,030 mmol) y Pd al 10% sobre carbono (0,100 g, 0,0940 mmol) en MeOH (20 ml) se hidrogenó bajo 20 psi de H₂ durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración al vacío y el filtrado transparente se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una mezcla de DCM (1,0 ml) y TFA (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Después de la concentración, el residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μM columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar el compuesto del sub-título como un polvo blanco. LCMS calc. para C₂₃H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 421,3. Encontrado: 421,3. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,40 - 3,14 (m, 2H), 3,09 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,57 - 2,41 (m, 1H), 2,05 - 1,78 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,34 - 1,25 (m, 1H) ppm.

40 **Ejemplo 17**

3-amino-N-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[hidroxi(fenilo)metilo]quinolina-2-carboxamida

45 **[0339]**

50



55

60 **[0340]** A una mezcla de Bencilo (2-[(4-[(3*S*)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo)-7-formilquinolina-3-ilo]carbamato (0,020 g, 0,032 mmol) (del Ejemplo 15, paso 5) en THF (0,50 ml), bromuro de fenilmagnesio en THF (3,0 M, 0,032 ml, 0,096 mmol) se añadió lentamente a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y se añadió lentamente 1 M HCl para ajustar el pH a 7. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y HBr en AcOH se añadió (8,0 M, 1,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió 1 M NaOH, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos

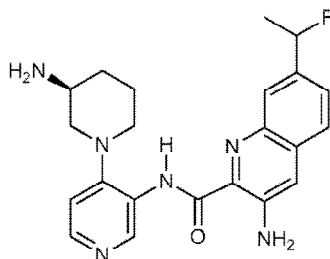
65

orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por LC-MS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm. Columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar el compuesto del título. LCMS calc. para C₂₇H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 469,3. Encontrado: 469,2.

Ejemplo 18

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-fluoroetilo)quinolina-2-carboxamida

[0341]

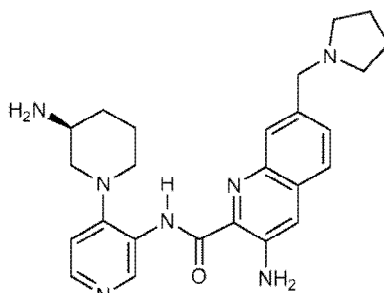


[0342] Bencilo [2-[[[4-[(3, S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(1-hidroxietilo)quinolina-3-ilo]carbamato (8,0 mg, 0,012 mmol) (del Ejemplo 15, Paso 6) se disolvió en DCM (0,3 ml), se enfrió a -78°C, y después se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (50 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua que contiene NaHCO₃, se extrajo tres veces con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. HBr en AcOH (8,0 M; 0,20 ml, 1,6 mmol) se añadió al residuo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con pequeñas cantidades de NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar el compuesto del título. LCMS calc. para C₂₂H₂₆FN₆O (M+H)⁺: m/z = 409,1. Encontrado: 409,0.

Ejemplo 19

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(pirrolidina-1-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida

[0343]



[0344] Bencilo (2-[[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-formilquinolina-3-ilo]carbamato (0,008 g, 0,01 mmol) (del Ejemplo 15, Paso 5) se mezcló con pirrolidina, DCM (0,20 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,020 g, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. HBr en AcOH (8,0 M; 0,20 ml, 1,6 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la concentración para eliminar el disolvente, el producto bruto se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó por LC-MS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm. Columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar el compuesto del título. LCMS calc. para C₂₅H₃₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 446,2. Encontrado: 446,1.

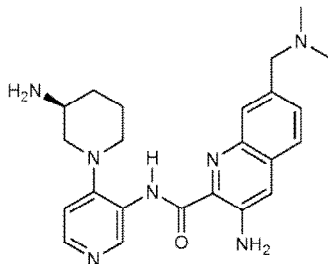
Ejemplo 20

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[(dimetilamino)metilo]quinolina-2-carboxamida**[0345]**

5

10

15



20

[0346] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 utilizando Bencilo (2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-formilquinolina-3-ilo)carbamato y dimetilamina como materiales de partida para dar el compuesto del título con un rendimiento del 54%. LCMS calc. para $C_{23}H_{30}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 420,4. Encontrado: 420,3.

Ejemplo 21

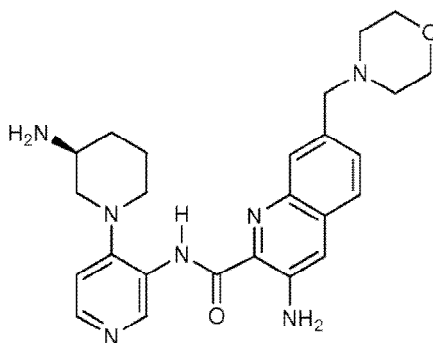
25

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(morfolina-4-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida**[0347]**

30

35

40



45

[0348] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 utilizando bencilo (2-[[4-[(3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-formilquinolina-3-ilo)carbamato y la línea morfológicas como materiales de partida para dar el compuesto del título con un rendimiento del 40%. LCMS calc. para $C_{25}H_{32}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 462,3. Encontrado: 462,2.

Ejemplo 22

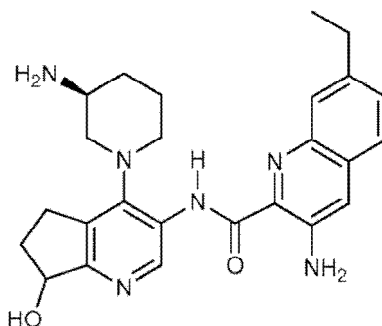
50

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida**[0349]**

55

60

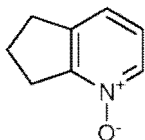
65



Paso 1. 6,7-Dihidro-ciclopenta[b]piridina-1-óxido

[0350]

5



10

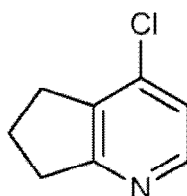
[0351] Ácido *m*-cloroperbenzoico (10,0 g, 44,6 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (5,0 g, 42 mmol) DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se lavó con HCl ac. Na₂S₂O₃ (50 ml) y 1 M NaOH ac. (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (70 mLx5). los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (4,5 g, 79%) LCMS calculada para C₈H₁₀NO (M+H)⁺: m/z = 136,3 encontrado: 136,2.

15

Paso 2. 4-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina

[0352]

25



30

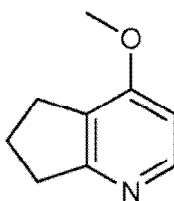
[0353] 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina 1-óxido (2,5 g, 18 mmol) se mezcló con cloruro de fosforilo (20 ml, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 h. El exceso de POCl₃ se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó en 80 ml de EtOAc y se neutralizó con solución Na₂CO₃. Después de la filtración, la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos combinados 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 = 154,2. Encontrado: 154,3.

35

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

[0354]

45



50

[0355] 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) fue sellado en un matraz a presión y se calentó 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 se neutralizó con Na₂CO₃ ac. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados 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 = 150,3. Encontrado: 150,2.

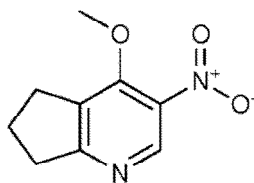
55

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

[0356]

65

5



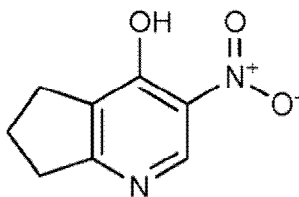
10

[0357] 4-Metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (2,90 g, 19,4 mmol) se mezcló con ácido sulfúrico concentrado (17,0 g, 173 mmol) a 0°C, a continuación, se añadió lentamente una mezcla de nitrato de potasio (5,3 g, 52 mmol) en otra porción de ácido sulfúrico concentrado (26,5 g, 270 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla bruta se vertió lentamente en hielo (50 g), y se neutralizó cuidadosamente con solución de NaOH al 50% a pH 8-9. La mezcla resultante se extrajo seis veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón (1,56 g, 41%). LCMS calc. para C₉H₁₁N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 195,3. Encontrado: 195,2.

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

[0358]

25



30

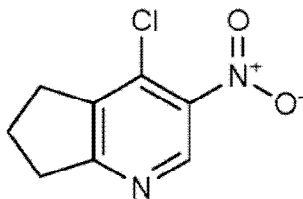
35 **[0359]** Una mezcla de 4-metoxi-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (1,535 g, 7,905 mmol) en AcOH (2,6 ml) se trató con 48% ac. HBr (2,6 ml, 23 mmol). El matraz se selló y se calentó a 130°C durante 40 min. después se dejó enfriar. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se neutralizó a pH = 7-8 utilizando NaOH al 50% en un baño frío. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con MeOH y THF, se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo como un polvo de color marrón claro. LCMS calc. para C₈H₉N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 181,3. Encontrado: 181,2.

40

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

[0360]

45



50

55

[0361] Una solución de 3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ol (1,424 g, 7,904 mmol) en cloruro de fosforilo (11,0 ml, 118 mmol) se calentó a 110°C en un frasco cerrado herméticamente bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se inactivó cuidadosamente con hielo, y se neutralizó con 50% ac. NaOH to pH 7. La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (0,82 g, 52%). LCMS calc. para C₈H₈N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 199,3. Encontrado: 199,2.

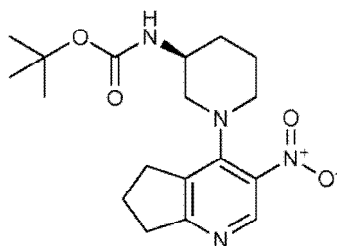
60

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

65

[0362]

5



10

[0363] Una mezcla de 4-cloro-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (40,0 mg, 0,201 mmol), *tert*-butilo (3S)-piperidina-3-ilcarbamato de (80,7 mg, 0,403 mmol) y trietilamina (84,2 μ L, 0,604 mmol) en alcohol isopropílico (0,462 ml) se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice (columna de 12 g, EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo de color amarillo claro (43 mg, 59%). LCMS calc. para $C_{18}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 363,3. Encontrado: 363,2.

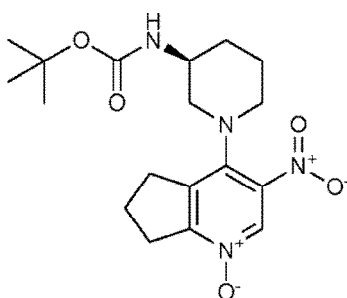
15

20

Paso 8. tert-Butilo [(3S)-1-(3-nitro-1-óxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

[0364]

25



30

35

[0365] ácido *m*-cloroperbenzoico (198 mg, 0,883 mmol) se añadió lentamente a una solución de *tert*-butilo [(3S)-1-(3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (301,0 mg, 0,8305 mmol) en DCM (1,06 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 67 h. La mezcla se trató con ac, $Na_2S_2O_3$ y 1 M de NaOH, y después se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con DCM. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (277 mg, 88%) como un polvo de color naranja claro. LCMS calc. para $C_{18}H_{27}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 379,3. Encontrado: 379,2.

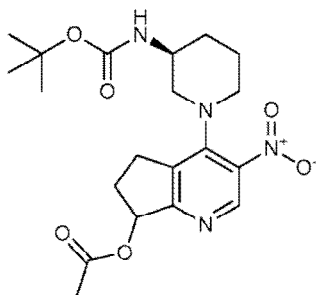
40

Paso 9. 4-[(3S)-3-[(tert-butoxicarbonilo)amino]piperidina-1-ilo]-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato

45

[0366]

50



55

60

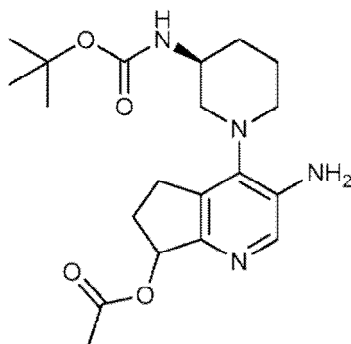
[0367] Una mezcla de anhídrido acético (0,90 g, 8,8 mmol) y *tert*-butilo [(3S)-1-(3-nitro-1-óxido-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (270,0 mg, 0,7135 mmol) se selló y se calentó a 90°C durante 1 h, después se dejó enfriar. Después de enfriarse, el exceso de anhídrido acético se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM, luego se vertió en hielo frío Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo dos veces con DCM, los

65

extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó mediante LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa columna C18 5 μm OBD™, 30x10 mm, 60 ml/min., eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (65 mg, 22%). LCMS calc. para C₂₀H₂₉N₄O₆ (M+H)⁺: m/z = 421,4. Encontrado: 421,3.

Paso 10. 3-amino-4-((3S)-3-((terc-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato

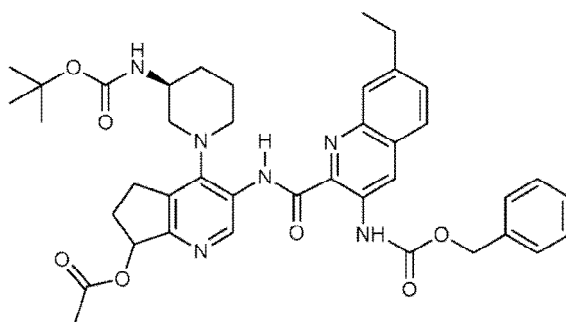
[0368]



[0369] Una mezcla de 4-((3S)-3-((terc-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-3-nitro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (64,0 mg, 0,152 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 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un tapón de gel de sílice corta. El filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ ac. El extracto orgánico combinado se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₂₀H₃₁N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 391,2. Encontrado: 391,1.

Paso 11. 3-(((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etilquinolina-2-ilo)carbonilo)amino)-4-((3S)-3-((terc-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato

[0370]



[0371] Una mezcla de 3-amino-4-((3S)-3-((terc-butoxicarbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (6,15 mg, 0,0158 mmol), ácido 3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etilquinolina-2-carboxílico (4,6 mg, 0,013 mmol), HATU (12,5 mg, 0,0328 mmol), DMF (0,0305 ml) y DIPEA (5,09 mg, 0,0394 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó mediante LC MS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para dar compuesto puro del subtítulo como una goma incolora (4 mg, 40%). LCMS calc. para C₄₀H₄₇N₆O₇ (M+H)⁺: m/z = 723,4. Encontrado: 723,3.

Paso 12. 3-Amino-N-(4-((3S)-3-aminopiperidina-1-ilo)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-ilo)-7-etilquinolinina-2-carboxamida

[0372] Una mezcla de 3-(((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etilquinolina-2-ilo)carbonilo)amino)-4-((3S)-3-((terc-butoxi-carbonilo)amino)piperidina-1-ilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-7-ilo acetato (4,0 mg, 0,0028 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (8,83 mg, 0,00830 mmol) en MeOH (2,0 ml) se hidrogenó a 20 psi durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto intermedio bruto. MeOH (0,040 mL), THF (0,0202 mL) y NaOH ac. (1,0 M; 22 μL, 0,022 mmol) se añadieron a la intermedia. La

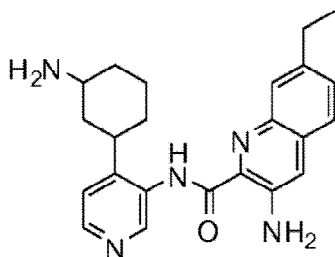
mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La capa acuosa se extrajo luego dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron, filtraron y concentraron para dar el intermedio, que se trató con DCM (0,034 ml) y TFA (0,034 ml, 0,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. Después de la concentración, el residuo se diluyó con MeOH y se neutralizó con una pequeña cantidad de NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método;. XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con NH₄OH) para separar los dos diastereómeros del compuesto del título (0,7 mg para cada isómero, 57% de rendimiento total). LCMS calc. para C₂₅H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 447,2. Encontrado: 447.1.

[0373] Los diastereoisómeros se asignan como 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*R*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida y 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-(7*S*)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida.

15 Ejemplo 23

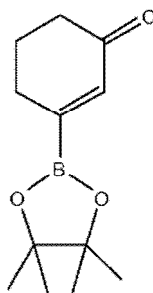
3-Amino-*N*-[4-(3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo]-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0374]



Paso 1. 3-(4,4,5,5-Tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)ciclohex-2-en-1-ona

[0375]

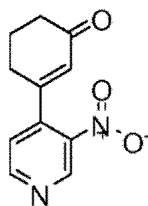


[0376] A una mezcla de 1,3-ciclohexanodiona (5,0 g, 44 mmol), carbonato de sodio (4,7 g, 44 mmol) en DCM (75 ml), anhídrido trifluorometanosulfónico en DCM (1,0 M; 44 ml, 44 mmol) se añadió gota a gota durante 1 hora a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se filtró y el filtrado se lavó cuidadosamente con solución de NaHCO₃ seguido con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron a través de tapón de gel de sílice corta y se concentraron para dar un intermedio triflato. El intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y acetato de potasio (6,6 g, 67 mmol), complejo de 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (11 g, 44 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (1,8 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con nitrógeno, y luego se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el compuesto del subtítulo bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₂H₂₀BO₃ (M+H)⁺: m/z = 223,1. Encontrado: 223.1.

Paso 2. 3-(3-Nitropiridina-4-ilo)ciclohex-2-en-1-ona

[0377]

5



10

15

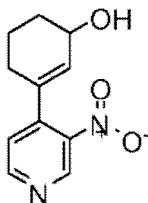
[0378] A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)ciclohex-2-en-1-ona (6,0 g, 27 mmol) y 4-cloro-3-nitropiridina (2,4 g, 15 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml), 2,0 N ac. Se añadieron Na_2CO_3 (12 ml, 24 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,8 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, que se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (1,97 g, 87%). LCMS calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 219,1$. Encontrado: 219,0.

20

Paso 3. 3-(3-Nitropiridina-4-ilo)ciclohex-2-en-1-ol

[0379]

25



30

35

[0380] A una solución de 3-(3-nitropiridina-4-ilo)ciclohex-2-en-1-ona (1,9 g, 8,7 mmol) y tricloruro de cerio (4,2 g, 11 mmol) en EtOH (30 ml) a 0°C , se añadió lentamente tetrahidrobórato de sodio (0,43 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, luego se inactivó con agua (40 ml). Después de filtración al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-30% de MeOH en EtOAc) para dar el compuesto del subtítulo (1,06 g, 55%). LCMS calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 221,1$. Encontrado: 221,1.

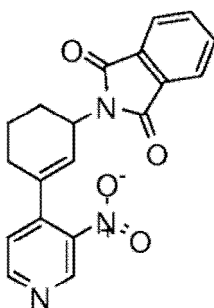
40

Paso 4. 2-[3-(3-Nitropiridina-4-ilo)ciclohex-2-en-1-ilo]-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona

45

[0381]

50



55

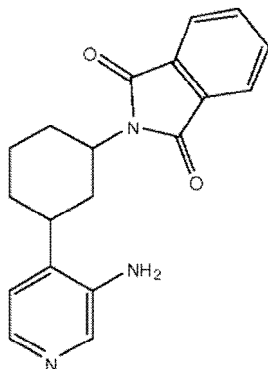
60

[0382] A una solución de 3-(3-nitropiridina-4-ilo)ciclohex-2-en-1-ol (1,0 g, 4,5 mmol), ftalimida (1,0 g, 6,8 mmol) y trifetilfosfina (1,8 g, 6,8 mmol) en THF (20 ml), se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,6 g, 6,8 mmol) lentamente a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 h. Después de concentrar la concentración a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 0-70% de EtOAc en hexanos) para dar un sólido, que se trató adicionalmente con DCM y hexanos para producir el compuesto del subtítulo (1,55 g, 98%). LCMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 350,1$. Encontrado: 350,3.

65

Paso 5 2-[3-(3-aminopiridina-4-ilo)ciclohexilo]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

[0383]



[0384] Una solución de 2-[3-(3-nitropiridina-4-ilo)ciclohex-2-en-1-ilo]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,100 g, 0,286 mmol) en AcOH (3,0 ml) se mezcló con Pd al 10% sobre carbón (0,046 g, 0,043 mmol) y se hidrogenó a 30 psi durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó en MeOH (50 ml), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1M NaOH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. LCMS calc. para C₁₉H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 322,2. Encontrado: 322.1.

Paso 6. 3-Amino-N-[4-(3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo]-7-etilquinolina-2-carboxamida

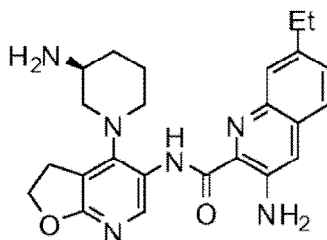
[0385] Una mezcla de 3-amino-7-etilquinolina-2-ácido carboxílico (0,040 g, 0,18 mmol), 2-[3-(3-aminopiridina-4-ilo)ciclohexilo]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,055 g, 0,17 mmol), HATU (0,22 g, 0,58 mmol), DMF (0,65 ml) y DIPEA (0,076 g, 0,59 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió NaOH ac. (1 M) a la mezcla de reacción, y se formó un precipitado, que se recogió mediante filtración al vacío. El sólido recogido se lavó con 1 M NaOH, seguido de agua y se secó al vacío para proporcionar un intermedio. El intermedio se disolvió en DMF (0,15 ml) y se añadió hidrazina (0,15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC MS preparativa (XBridge™ preparativa C18 5 μM columna OBD™ 30x10 mm, 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. LCMS calc. para C₂₃H₂₈N₅O (M+H)⁺: m/z = 390,2. Encontrado: 390.1.

[0386] El compuesto del título se resuelve para proporcionar 3-amino-N-[4-((3S)-3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo]-7-etilquinolina-2-carboxamida y 3-amino-N-[4-((3R)-3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo]-7-etilquinolina-2-carboxamida.

Ejemplo 24

(S)-3-amino-N-(4-(3-aminopiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro [2,3-b]piridina-5-ilo)-7-etilquinolina-2-carboxamida

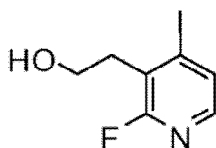
[0387]



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

[0388]

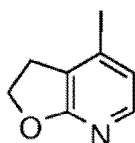
5



10 **[0389]** A una solución de 2-fluoro-3-yodopiridina (Ark Pharm, 2,989 g, 13,40 mmol) en THF (50 ml) a -78°C , una
 solución de diisopropilánide de litio en heptano/THF/etilbenceno (2,0 M; 8,10 ml, 16,2 mmol). La mezcla se agitó a -78°C
 durante 90 minutos. A continuación, se añadió lentamente una solución de 1,3,2-dioxatolano 2,2-dióxido
 (2,206 g, 17,77 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla a -78°C , durante un periodo de 20 minutos. Después de agitarse a
 15 -78°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La
 mezcla se enfrió después a 0°C y se añadió HCl 12,0 M en agua (5,0 ml, 60 mmol). La reacción se dejó calentar a
 temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió NaHCO_3 ac. saturada (250 ml). La mezcla se extrajo con
 EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se
 concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-
 20 100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (3,13 g, 87%). LCMS calc. para $\text{C}_7\text{H}_8\text{FINO}$ (M+H)⁺: m/z = 268,0; encontrado 268.0.

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

25

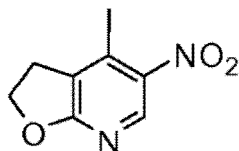
[0390]

30

35 **[0391]** A una solución de 2-(2-fluoro-4-yodopiridina-3-ilo)etanol (3,13 g, 11,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml), K_3PO_4
 (10,0 g, 47,1 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a reflujo durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró luego, la
 torta del filtro se lavó con EtOAc, y 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 Na_2SO_4 y se concentró. El residuo
 40 resultante del compuesto del subtítulo crudo (2,55 g) se usó en el siguiente paso directamente sin purificación
 adicional. LCMS calc. para $\text{C}_7\text{H}_7\text{INO}$ (M+H)⁺: m/z = 247,9; encontrado 248.0.

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

45

[0392]

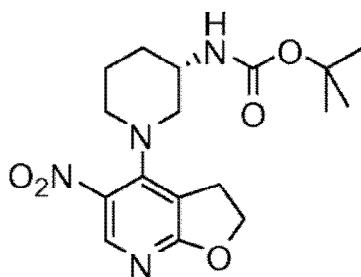
50

55 **[0393]** 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 se
 añadió lentamente a una solución agitada de una solución de ácido nítrico fumante (15,0 mL, 358 mmol) en ácido
 sulfúrico (15,0 mL, 281 mmol) lentamente durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a
 temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se sofocó luego por adición sobre hielo
 triturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (6 x 100 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con
 60 solución acuosa saturada. NaHCO_3 (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a
 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-100% de EtOAc en
 hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (2,43 g, 92%). LCMS calc. para
 $\text{C}_7\text{H}_6\text{IN}_2\text{O}_3$ (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

65

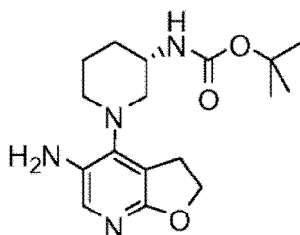
[0394]



[0395] Un vial de microondas que contiene 4-yodo-5-nitro-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina (2,05 g, 7,02 mmol), *tert*-butilo (3*S*)-piperidina-3-ilcarbamato (Combi-Blocks, 1.489 g, 7.435 mmol), DIPEA (1.836 g, 14.20 mmol) y EtOH (12,0 mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 2 h. La reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (2,46 g, 96%). LCMS calc. para C₁₇H₂₅N₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 365,2; encontrado 365.1.

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

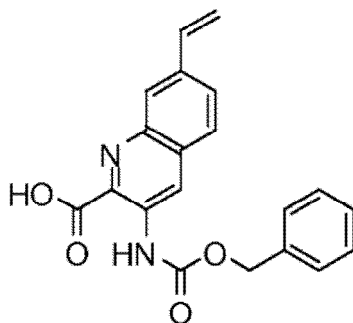
[0396]



[0397] 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) en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd al 10% sobre carbono (108,7 mg, 0,1021 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm. por 14 h. La mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de tierra de diatomeas (eluida con 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 la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₇H₂₇N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 335,2; encontrado 335.2.

Paso 6. Ácido 3-[[*(benciloxi)carbonilo*]amino]-7-vinilquinolina-2-carboxílico

[0398]

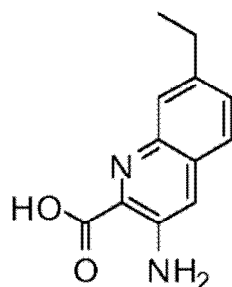


[0399] A un vial con tapón de rosca equipado con una barra de agitación magnética, etilo 3-[[*(benciloxi)carbonilo*]amino]-7-bromoquinolina-2-carboxilato (Ejemplo 1, Paso 3, 971,6 mg, 2,263 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilo-1,1'-bifenilo) [2-(2'-amino-1,1'-bifenilo)]paladio (II) (Aldrich, 163,8 mg, 0,2082

mmol) y K_3PO_4 (1017,1 mg, 4,7916 mmol) se añadieron. El vial se selló con un tabique revestido de teflón, se evacuó y se rellenó con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido vinilborónico (561,6 mg, 3,646 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) mediante una jeringa, seguido de agua desoxigenada (8,0 ml). La mezcla se calentó luego a $90^\circ C$ durante 6 h. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml). Se añadió AcOH (1,50 ml, 26,4 mmol) para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (673,9 mg, 85%). LCMS calc. para $C_{20}H_{17}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 349,1; encontrado 349.1.

Paso 7. Ácido 3-amino-7-etilquinolina-2 carboxílico

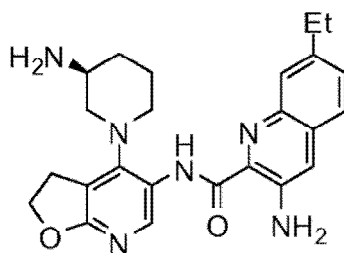
[0400]



[0401] A una solución de 3-[[[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-vinilquinolina-2-ácido carboxílico (673,9 mg, 1,934 mmol) en MeOH (25,0 ml) se añadió 10% en peso de Pd sobre carbono (100,1 mg, 0,09406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, hidrógeno (1 atm) durante 15 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 compuesto bruto del subtítulo resultante se usó directamente en el residuo de la siguiente etapa sin purificación adicional (380,6 mg, 91%). LCMS calc. para $C_{12}H_{13}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 217,1; encontrado 217.0.

Paso 8. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-5-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0402]



[0403] Ácido 3-Amino-7-etilquinolina-2-carboxílico (24,5 mg, 0,113 mmol), *tert*-butilo [(3S)-1-(5-amino-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (38,3 mg, 0,114 mmol) y HATU (136,1 mg, 0,3579 mmol), DMF (2,00 ml) se añadió, seguido de DIPEA (152,9 mg, 1,183 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 T (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 (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,1% de NH_4OH , a un caudal de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5,7 mg, 12%). LCMS calc. para $C_{24}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 433,2; encontrado 433.2. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,82 (s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,52 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,22 a 3,17 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67 a 2,59 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26 a 1,20 (m, 1H) ppm.

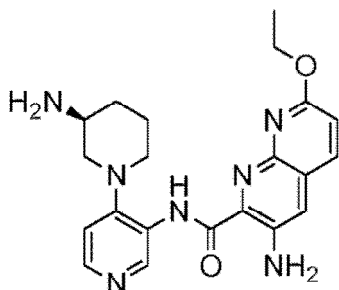
Ejemplo 25

3-amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida

5 [0404]

10

15



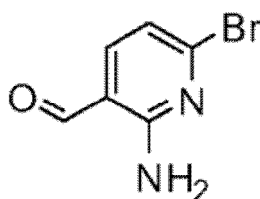
20

Paso 1. 2-amino-6-bromonicotinaldehído

[0405]

25

30



35

[0406] Una solución de LiAlH_4 en THF (2,0 M, 1,7 ml, 3,4 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 2-amino-6-bromonicotínico (de Ark Pharm, 350 mg, 1,61 mmol) en THF anhidro (8,2 mL) a 0°C , causando cierta efervescencia. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente mientras que se agitaba durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de H_2O (129 m l), 15% ac. NaOH (129 m l) y H_2O (388 m l). La solución se agitó vigorosamente durante 1 h, se eliminó un precipitado por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y se usó para la siguiente reacción.

40

45

[0407] El alcohol bruto preparado por la reducción de LiAlH_4 se disolvió en caliente DCM (25 ml) y después se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la adición de manganeso (IV) óxido (743 mg, 8,55 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) calc. para $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z = 201,0$; encontrado: 200,9.

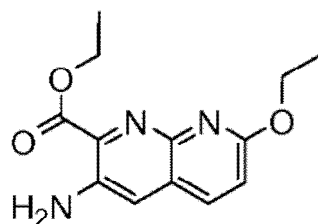
50

Paso 2. Etilo 3-amino-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxilato

[0408]

55

60



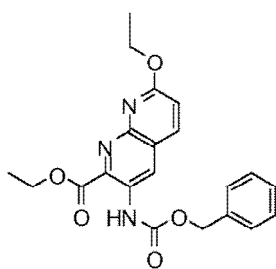
65

[0409] Una solución de piridina (0,13 ml, 1,6 mmol) y bromopiruvato de etilo (0,22 ml, 1,7 mmol) en EtOH (0,5 ml) se agitó a 70°C en un vial sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se

añadió una solución de 2-amino-6-bromonicotinaldehído (317 mg, 1,58 mmol) y piridina (0,76 ml, 9,5 mmol) en EtOH (1 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 100°C en un vial sellado durante 16 h. Se añadió pirrolidina (0,26 ml, 3,2 mmol) y se continuó la agitación en el vial sellado a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo. LCMS (ESI) calc. para C₁₃H₁₆N₃O₃ [M+H]⁺: m/z = 262,1; encontrado: 262,0.

Paso 3. Etilo 3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxilato

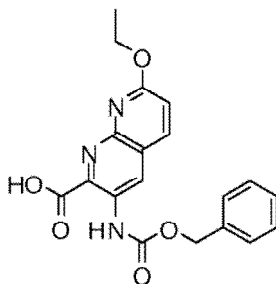
[0410]



[0411] A una solución de acetato de 3-amino-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxilato (51 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (100 µL, 0,58 mmol) en DCM (0,7 ml), cloroformato de bencilo (84 µL, 0,58 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 65°C con agitación en un vial sellado durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de columna de gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo. LCMS (ESI) calc. para C₂₁H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: m/z = 396,2; encontrado: 396,1.

Paso 4. Ácido 3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-ácido carboxílico

[0412]



[0413] Una solución que contenía acetato de 3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxilato (47 mg, 0,12 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (25 mg, 0,59 mmol) en THF (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se calentó a 65°C en un vial sellado durante 2 h. Se separó por filtración un precipitado y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del subtítulo (11 mg). El filtrado se diluyó con agua (1 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del sub título adicional (30 mg). El producto bruto se usó directamente en la reacción posterior. LCMS (ESI) calc. para C₁₉H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺: m/z = 368,1; encontrado: 368,0.

Paso 5. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida

[0414] *terc-Butilo* [(3S)-1-(3-aminopiperidina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (9,6 mg, 0,033 mmol) y DMF (100 µL) se añadieron a una solución agitada de ácido 3-(((benciloxi)carbonilo)amino)-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxílico (11 mg, 0,030 mmol), HATU (17 mg, 0,045 mmol) y DIPEA (16 µL, 0,090 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,6 mL), y la solución resultante se calentó a 55°C durante 16 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar un intermedio protegido con benciloxicarbonilo/Boc (18 mg, 95%).

[0415] El carbamato de bencilo intermedio se agitó con Pd al 10% sobre carbón activado (húmedo, tipo Degussa

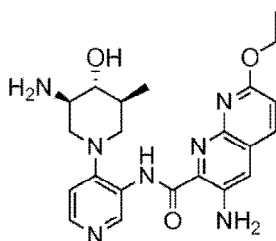
E101 NEW) (13 mg) en MeOH (3 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica (globo) durante 1,5 h. La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se usó directamente en la siguiente reacción de desprotección con Boc.

[0416] El residuo de la reacción anterior se agitó con TFA (1 ml) en DCM (3 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía TFA al 0,05%, a un caudal de 60 ml/min). para proporcionar el compuesto del título como la sal de tris-trifluoroacetato. LCMS (ESI) calc. para C₂₁H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺: m/z = 408,2; encontrado: 408,1.

Ejemplo 26

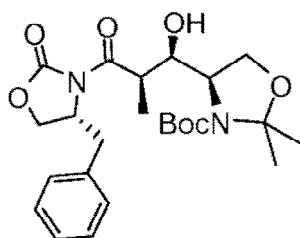
3-Amino-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida

[0417]



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

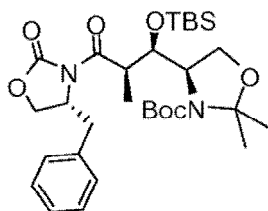
[0418]



[0419] 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, se añadió una solución TiCl₄ en DCM (1,0 M, 10,0 ml, 10,0 mmol). 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 minutos. Después, se añadió una solución de *terc-butilo (4R)-4-formilo-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato* de etilo (Aldrich, 2,0 g, 8,7 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se sofocó mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl ac. y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 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 (4R)-4-[(1R, 2R)-3-[(4R)-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*

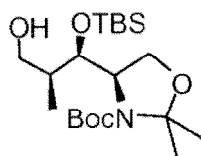
[0420]



[0421] A 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-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 *tert*-butildimetilosililtrifluorometanosulfonato (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 solución NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-20% de EtOAc 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. *tert*-Butilo(4*R*)-4-((1*R*, 2*S*)-1-[[*tert*-Butilo(dimetilo)sililo]oxi]-3-hidroxi-2-metilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato

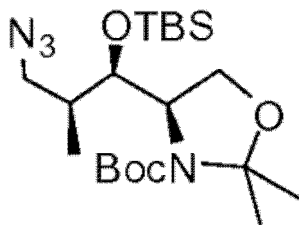
[0422]



[0423] LiBH₄ (0,25 g, 11 mmol) se añadió a una mezcla 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-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. Después, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se añadió 1 M NaOH. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico separado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo (1,2 g, 78%). LCMS calc. para C₁₅H₃₄NO₃Si (M+H-Boc)⁺: m/z = 304,2; encontrado 304,2.

Paso 4. *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

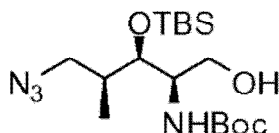
[0424]



[0425] Se añadió azida de difenilfosfónica (1,3 ml, 5,9 mmol) a una mezcla de *tert*-butilo(4*R*)-4-((1*R*, 2*S*)-1-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-3-hidroxi-2-metilpropilo)-2,2-dimetilo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,0 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 ml, 5,9 mmol) y PPH₃ (1,6 g, 5,9 mmol) en THF (20 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 0-15% de EtOAc 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-metilbutilo]carbamato

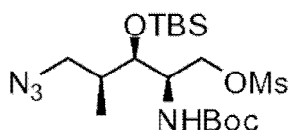
[0426]



[0427] *p*-Toluenosulfonato de piridinio se añadió (1,3 g, 5,2 mmol) a una solución de *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 (1,09 g, 2,6 mmol) en EtOH (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (25 ml) y DIPEA (0,67 ml, 3,8 mmol) seguido por BoC_2O (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 ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,56 g, 56%). LCMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$)⁺: $m/z = 289,2$; encontrado 289,2.

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

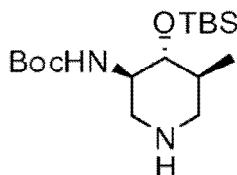
[0428]



[0429] A una solución agitada de *terc*-butilo[(1*R*, 2*R*, 3*S*)-4-azido-2-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-1-(hidroximetilo)-3-metilbutilo]carbamato (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 agitarse a 0°C durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución NaHCO_3 acuosa saturada y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 0-25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,59 g, 88%). LCMS calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$)⁺: $m/z = 367,2$; encontrado 367,2.

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

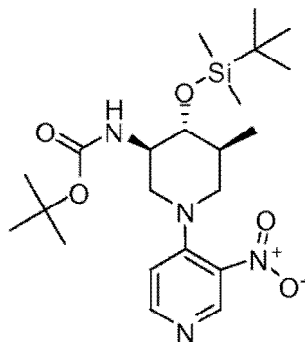
[0430]



[0431] Una solución de (2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-azido-2-[[*terc*-butoxicarbonilo]amino]-3-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-4-metilo-metanosulfonato pentilo (0,59 g, 1,3 mmol) en MeOH (10 mL) se desoxigenó con nitrógeno 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 bajo gas de hidrógeno a 1 atm. durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (0,43 g, 98%). LCMS calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 345,3$; encontrado: 345,2. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)[?] 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 (sa, 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. *terc-Butilo*[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-[[*terc-butilo*(*dimetilo*)*sililo*oxi]-5-*metilo*-1-(3-*nitropiridina*-4-*ilo*)piperidina-3-*ilo*]carbamato

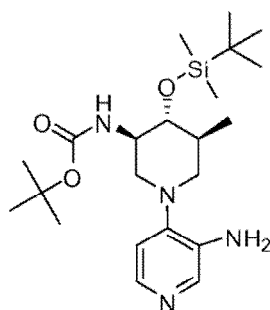
[0432]



[0433] Una mezcla de 4-cloro-3-nitropiridina (96,6 mg, 0,609 mmol), *terc-butilo*[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-[[*terc-butilo*(*dimetilo*)*sililo*oxi]-5-*metil*piperidina-3-*ilo*]carbamato (300 mg, 0,609 mmol) y DIPEA (0,319 ml, 1,83 mmol) en alcohol isopropílico (20 ml) se agitó a 100°C durante 4 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un aparato CombiFlash® (eluyendo con 0 a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo pálido (1,93 g). LCMS calc. para C₂₂H₃₉N₄O₅Si (M+H)⁺: m/z = 467,3; encontrado: 467,1.

Paso 9. *Terc-Butilo*[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-(3-*aminopiridina*-4-*ilo*)-4-[[*terc-butilo*(*dimetilo*)*sililo*oxi]-5-*metil*piperidina-3-*ilo*]carbamato

[0434]



[0435] Una mezcla de *terc-butilo* [(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-[[*terc-butilo*(*dimetilo*)*sililo*oxi]-5-*metilo*-1-(3-*nitropiridina*-4-*ilo*)piperidina-3-*ilo*]carbamato (130 mg, 0,279 mmol), AcOH (10,0 ml, 176 mmol) y polvo de hierro (558 mg, 1,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con 30 ml de EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc y luego se lavó con solución Na₂CO₃ ac. y 0,2 M de NaOH. El extracto orgánico se concentró a presión reducida para dar 0,622 g del compuesto del subtítulo como un sólido marrón. LCMS calc. para C₂₂H₄₁N₄O₃Si (M+H)⁺: m/z = 437,3; encontrado: 437,1.

Paso 10. 3-*amino-N*-{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-*amino*-4-*hidroxi*-5-*metil*piperidina-1-*ilo*]piridina-3-*ilo*}-7-*etoxi*-1,8-*naftiridina*-2-*carboxamida*

[0436] A una solución agitada de ácido 3-[[*(benciloxi)carbonilo*]amino]-7-*etoxi*-1,8-*carboxílico* (18 mg, 0,049 mmol), HATU (28 mg, 0,073 mmol) y DIPEA (21 µL, 0,12 mmol) en 1,2-dicloroetano (400 µL) y DMF (50 µL), una solución *terc-butilo* [(3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-(3-*aminopiridina*-4-*ilo*)-4-[[*terc-butilo*(*dimetilo*)*sililo*oxi]-5-*metil*piperidina-3-*ilo*]carbamato (22 mg, 0,050 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 µL) y DMF (100 µL) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de columna de gel de sílice, eluyendo con 0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar un producto intermedio protegido con *benciloxicarbonilo*/Boc/TBS (28 mg, 73%).

[0437] El *benciloxicarbonato* intermedio se disolvió en MeOH (1,5 ml) y se trató con Pd al 10% sobre carbón

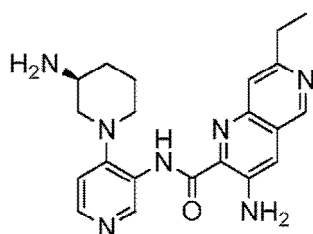
activado (húmedo, tipo Degussa E101 NE/W) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) (Globo) durante 1 mes. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc y después el filtrado se concentró a presión reducida para dar un intermedio Boc/TBS-prottegido.

[0438] El residuo se disolvió en MeCN (1,5 ml) y 1,7 M de ácido fluosilícico en agua (500 µL, 0,8 mmol) y la solución resultante se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 60 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como la sal de tris(trifluoroacetato). LCMS (ESI) calc. para C₂₂H₂₈N₇O₃ [M+H]⁺: m/z = 438,2; encontrado: 438,1.

Ejemplo 27

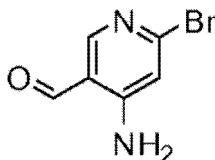
3-Amino-N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-1,6-naftiridina-2-carboxamida

[0439]



Paso 1. 4-Amino-6-bromonicotinaldehído

[0440]



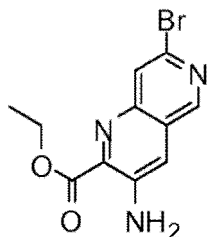
[0441] A una solución de hidrocloreto de ácido 4-amino-6-bromonicotínico (de Anichem, 0,350 g, 1,38 mmol) a 0°C en THF anhidro (7 ml), LiAlH₄ en THF (2,0 M; 1,4 ml) se añadió gota a gota, provocando cierta efervescencia. La solución se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente mientras que se agitaba durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición secuencial de H₂O (110 µL), 15% ac. NaOH (110 µL) y H₂O (330 µL). La solución se agitó vigorosamente durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida.

[0442] El residuo resultante se disolvió en DCM (7 ml) y manganeso (IV) óxido (700 mg, 8,05 mmol) se añadió a la solución resultante. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto de aldehído bruto se usó directamente en la reacción posterior sin purificación adicional. LCMS (ESI) calc. para C₆H₆BrN₂O [M+H]⁺: m/z = 201,0; encontrado: 201,0.

Paso 2. Etilo 3-amino-7-bromo-1,6-naftiridina-2-carboxilato

[0443]

5



10

[0444] Una solución de piridina (0,11 ml, 1,4 mmol) y bromopiruvato de etilo (0,19 ml, 1,5 mmol) en EtOH (2,2 ml) se agitó a 70°C en un vial sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la solución de la temperatura ambiente antes y AA de 4-amino-6-bromonicotinaldehído (0,278 g, 1,38 mmol) y piridina (0,67 ml, 8,3 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió a continuación. La mezcla resultante se calentó a 100°C en un vial sellado durante 16 h. Se continuó agitando a 100°C durante 24 h adicionales. Se añadió pirrolidina (0,23 ml, 2,8 mmol) y la agitación se continuó a 100°C durante 5 h en un vial sellado. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar el compuesto del subtítulo. LCMS (ESI) calc. para C₁₁H₁₁BrN₃O₂ [M+H]⁺: m/z = 296,0; encontrado: 295,9.

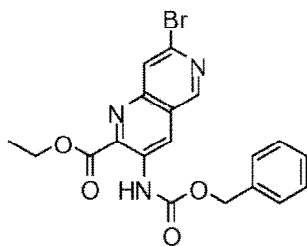
20

Paso 3. Etilo 3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-bromo-1,6-naftiridina-2-carboxilato

25

[0445]

30



35

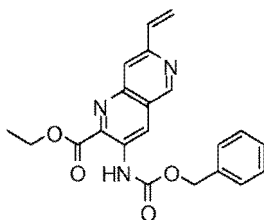
[0446] A una solución de etilo 3-amino-7-bromo-1,6-naftiridina-2-carboxilato (47 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (83 µL, 0,48 mmol) en DCM (1,5 ml), una solución de cloruro de bencilo (68 µL, 0,48 mmol) se añadió y la mezcla resultante se calentó a 60°C en un vial sellado durante 14 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc al 0-60%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (41 mg, 60%). LCMS (ESI) calc. para C₁₉H₁₇BrN₃O₄ [M+H]⁺: m/z = 430,0; encontrado: 429,9.

45

Paso 4. Etilo 3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-vinilo-1,6-naftiridina-2-carboxilato

[0447]

50



55

60

[0448] Una mezcla de acetato de 3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-bromo-1,6-naftiridina-2-carboxilato (22 mg, 0,051 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (43 µL, 0,26 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg, 0,004 mmol), y carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol) en 1,4 dioxano (500 µL) y agua (50 µL) en un vial fue desoxigenada y se purgó con nitrógeno varias veces. El vial se selló en atmósfera de nitrógeno y después se calentó a 95°C durante 3 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se

65

purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc al 0-50%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (10 mg, 50%). LCMS (ESI) calc. para $C_{21}H_{20}N_3O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 378,1$; encontrado: 378,1.

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

10 **[0449]** Una solución de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-vinilo-1,6-naftiridina-2-carboxílico (9,0 mg, 0,026 mmol), DIPEA (13 μ L, 0,077 mmol), HATU (17 mg, 0,044 mmol), y *terc*-butilo [(3S)-1-(3-Aminopiperidina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamatato (15 mg, 0,052 mmol) en 1,2 dicloroetano (600 μ L) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 12 g, eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar un intermedio protegido benciloxicarbonilo/Boc (16 mg, rendimiento del 100%).

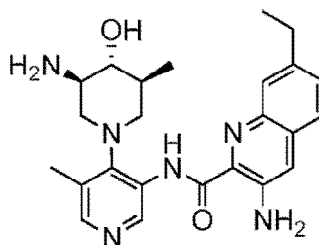
15 **[0450]** Una mezcla del compuesto intermedio anterior y 10% de Pd sobre carbón activo (húmedo, tipo Degussa E101 NEW) (10 mg) en MeOH (3 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc.

20 **[0451]** El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 60 ml/min.) para dar el título compuesto como su sal de tris(trifluoroacetato). LCMS (ESI) calc. para $C_{21}H_{26}N_7O$ $[M+H]^+$: $m/z = 392,2$; encontrado: 392,2.

25 **Ejemplo 28**

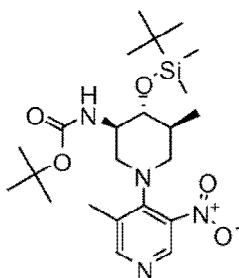
3-Amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

30 **[0452]**



45 **Paso 1. *terc*-butilo [(3R, 4R, 5S)-4-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilo-1-(3-metilo-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamatato**

[0453]

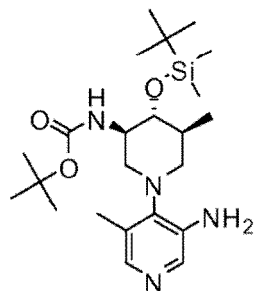


[0454] Una solución de *terc*-butilo ((3R,4R,5S)-4-[[*terc*-butilo (dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamatato (23 mg, 0,067 mmol, Ejemplo 26, Etapa 7), 4-cloro-3-metilo-5-nitropiridina (de ACES Pharma, 16 mg, 0,096 mmol), y trietilamina (37 μ L, 0,27 mmol) en alcohol isopropílico (0,60 ml) se calentó a 75°C en un vial sellado durante 16 h. Se añadió otra porción de 4-cloro-3-metilo-5-nitropiridina (19 mg) y se continuó agitando durante 2 días a 100°C. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 24 g, eluyendo con

EtOAc al 0-100%/hexanos) para proporcionar el compuesto del subtítulo (12 mg, 37% de rendimiento). LCMS (ESI) calc. para $C_{23}H_{41}N_4O_5Si$ $[M+H]^+$: $m/z = 481,3$; encontrado 481,3.

Paso 2. *terc*-butilo ((3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-(3-Amino-5-metilpiridina-4-ilo)-4-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato

[0455]



[0456] Una mezcla de *terc*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilo-1-(3-metilo-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo)carbamato (12 mg, 0,025 mmol), polvo de hierro (38 mg, 0,68 mmol) y cloruro de amonio (55 mg, 1,0 mmol) en EtOH (0,9 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una segunda alícuota de polvo de hierro (380 mg), cloruro de amonio (550 mg), y EtOH (1 ml) y la agitación se continuó a 55°C durante 3 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (11 mg, 100%), que se usó directamente en la reacción posterior sin purificación adicional. LCMS (ESI) calc. para $C_{23}H_{43}N_4O_3Si$ $[M+H]^+$: $m/z = 451,3$; encontrado 451,2.

Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0457] A una solución agitada de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-vinilquinolina-2-carboxílico (16 mg, 0,046 mmol), HATU (18 mg, 0,049 mmol) y DIPEA (17 μ L, 0,098 mmol) en 1,2-dicloroetano (400 μ L), una solución de *terc*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-amino-5-metilpiridina-4-ilo)-4-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (11 mg, 0,024 mmol) en 1,2-dicloroetano (300 μ L) se añadió, y la solución resultante se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice 24 g, eluyendo con EtOAc al 0-60%/hexanos) para dar una amida intermedia (10 mg, 52%).

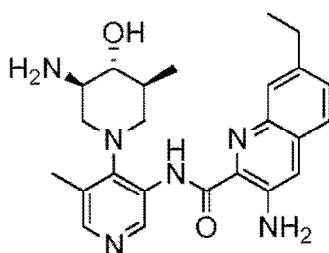
[0458] La producto intermedio de amida cruda se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con Pd al 10% (base seca) sobre carbón activado (húmedo, tipo Degussa E101 NE/W, 7,8 mg) bajo hidrógeno (1 atm.) (Globo). La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un intermedio protegido Boc/TBS.

[0459] El residuo se disolvió en MeCN (1 ml) y se calentó a 55°C con ácido fluosilícico ac. en agua (1,7 M, 230 μ L, 0,39 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con MeOH y se sometió a HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 60 ml/min.) para dar el compuesto del título como su sal trifluoroacetato. LCMS (ESI) calc. para $C_{24}H_{31}N_6O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 435,2$; encontrado: 435,3.

Ejemplo 29

3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0460]



5
10
15 **[0461]** A una solución agitada de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-vinilquinolina-2-carboxílico (19 mg, 0,055 mmol), HATU (16 mg, 0,041 mmol), y DIPEA (19 μ L, 0,11 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml), una solución de *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetil) sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (15 mg, 0,034 mmol, Ejemplo 26, Paso 9) en 1,2-dicloroetano (300 μ L) y la solución resultante se agitó a 50°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó DCM (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 ml) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con más DCM (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 dar una amida intermedia.

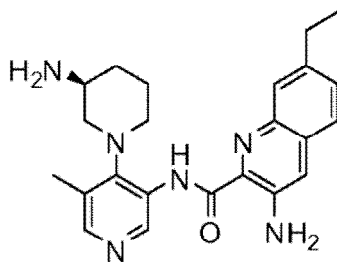
20
25 **[0462]** El producto intermedio de amida cruda se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con Pd al 10% (base seca) sobre carbón activado (húmedo, tipo Degussa E101 NE/W) bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm.) (globo) durante 2 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un intermedio protegido Boc/TBS.

30 **[0463]** El residuo se disolvió en AcCN (1,2 ml) y ácido fluosilícico ac. (1,7 M, 400 μ L, 0,680 mmol) se añadió y la solución resultante se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 60 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título como una sal de trifluoroacetato. LCMS (ESI) m/z calc. para C₂₃H₂₉N₆O₂ 421,2 [M+H]⁺, encontrado 421,2.

35 Ejemplo 30

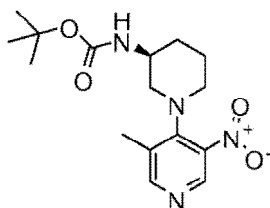
3-Amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

40 **[0464]**



45
50
55 *Paso 1. tert-butilo [(3*S*)-1-(3-metilo-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato*

[0465]

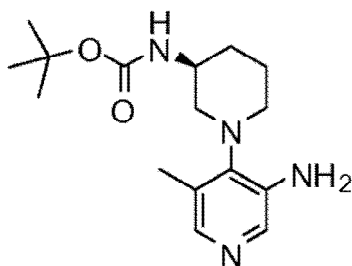


60
65

[0466] Una mezcla de 4-cloro-3-metilo-5-nitropiridina (0,300 g, 1,74 mmol) (del ACES Pharma N° de Catálogo 50630), *tert*-butilo (3*S*)-piperidina-3-ilcarbamato (0,42 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,73 ml, 5,2 mmol) en alcohol de isopropilo (7 ml, secado sobre tamices moleculares de 4 Å) se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se evaporó bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de 24 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-30%/hexanos) para dar el compuesto del subtítulo (0,30 gramo). LCMS (ESI) calc. para C₁₆H₂₅N₄O₄ [M+H]⁺: m/z = 337,2; encontrado 337,2.

Paso 2. tert-Butilo [(3S)-1-(3-Amino-5-metilpiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

[0467]



[0468] Una mezcla de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(3-metilo-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,300 g, 0,892 mmol), polvo de hierro (0,12 g, 2,1 mmol) y cloruro de amonio (0,5 g, 9 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (2 ml) se agitó a 85°C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOH. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (40 ml) y se lavaron con solución NaHCO₃ ac. (3 ml) y agua (3 x 3 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con más 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 el compuesto del subtítulo (0,24 g), que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. LCMS (ESI) calc. para C₁₆H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺: m/z = 307,2; encontrado 307,1.

Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

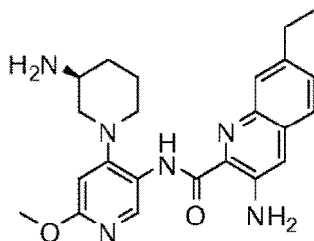
[0469] Una mezcla de ácido 3-[[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-vinilquinolina-2-carboxílico (0,030 g, 0,086 mmol), HATU (0,049 g, 0,13 mmol) y DIPEA (0,045 ml, 0,26 mmol) en DMF anhidro (0,50 ml) se agitó durante 10 min. Una solución de *tert*-butilo [(3*S*)-1-(3-amino-5-metilpiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,032 g, 0,10 mmol) en DMF (0,30 ml) se añadió y la suspensión resultante se agitó a 44°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó EtOAc (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 ml). 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 dar una amida intermedia.

[0470] El producto en bruto se disolvió en EtOH (3,5 ml) y se trató con Pd al 10% (base seca) sobre carbón activado (húmedo, tipo Degussa E101 NE/W, 50 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo que contiene un intermedio adicional.

[0471] El residuo se disolvió en DCM (0,6 ml) y TFA (40 µL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (ESI) calc. para C₂₃H₂₉N₆O [M+H]⁺: m/z = 405,2; encontrado 405,1.

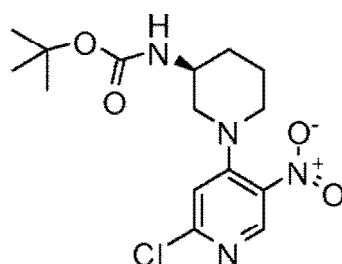
Ejemplo 31 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-Aminopiperidina-1-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0472]



Paso 1. *terc-Butilo [(3S)-1-(2-cloro-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato*

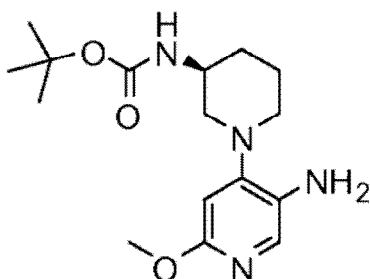
[0473]



[0474] Una solución de 2,4-dicloro-5-nitropiridina (de AstaTech, 0,500 g, 2,59 mmol), *terc*-butilo (3S)-piperidina-3-ilcarbamato (0,52 g, 2,6 mmol) y trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) en alcohol isopropílico (10 ml) se calentó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se re-disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con solución acuosa NaHCO₃ saturada y agua (3 x 3 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,99 g), que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. LCMS (ESI) calc. para C₁₅H₂₂ClN₄O₄ [M+H]⁺: m/z = 357,1; encontrado 357,0.

Paso 2. *terc-butilo [(3S)-1-(5-amino-2-metoxipiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato*

[0475]



[0476] Una mezcla de *terc*-butilo [(3S)-1-(2-cloro-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,100 g, 0,280 mmol) y metóxido de sodio en MeOH (0,5 M; 2,8 ml, 1,4 mmol) se agitó a 60°C durante 45 min. La reacción se inactivó por la adición de bicarbonato de sodio NH₄Cl ac. y se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con más 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 un residuo de un compuesto nitro intermedio (0,10 g).

[0477] El residuo se disolvió en EtOH (4 ml) y se trató con Pd al 10% sobre carbón activado (húmedo, tipo Degussa E101 NE/W) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) (globo) durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El

disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,090 g), que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. LCMS (ESI) calc. para $C_{16}H_{27}N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z = 323,2$; encontrado 323,2.

5 **Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida**

10 **[0478]** Una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino-7-vinilquinolina-2-carboxílico (0,020 g, 0,057 mmol), HATU (0,033 g, 0,087 mmol) y DIPEA (0,030 ml, 0,17 mmol) en DMF anhidro (0,30 ml) se agitó durante 10 min. a 44°C. *tert*-butilo [(3S)-1-(5-amino-2-metoxipiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamatato (0,022 g, 0,068 mmol) en DMF (0,30 ml) se añadió y la solución se agitó a 44°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (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 Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una amida intermedia.

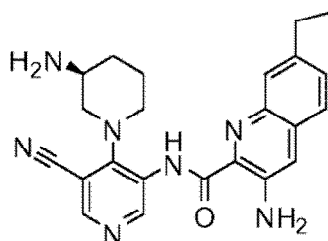
15 **[0479]** El producto en bruto se disolvió en EtOH (3,5 ml) y se agitó durante la noche con 10% de Pd (base seca) sobre carbón activado (húmedo, tipo Degussa E101 NE/W, 40 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) (globo). La mezcla de reacción cruda se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo de un intermedio adicional.

20 **[0480]** El residuo se disolvió en DCM (0,6 ml) y TFA (400 μ L) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH_4OH , a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (ESI) calc. para $C_{23}H_{29}N_6O_2$ $[M+H]^+$: $m/z = 421,2$; encontrado 421,1.

25 **Ejemplo 32**

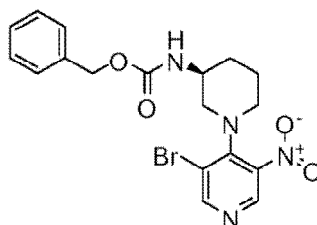
3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-cianopiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

30 **[0481]**



45 **Paso 1. Bencilo [(3S)-1-(3-bromo-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamatato**

[0482]

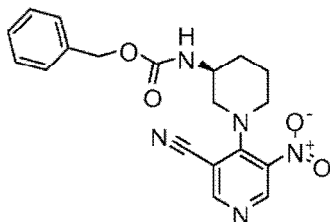


60 **[0483]** Una mezcla de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (de Ark Pharm, 0,050 g, 0,21 mmol), bencilo (3S)-piperidina-3-ilocarbamatato de bencilo (0,059 g, 0,25 mmol), y trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol) en alcohol isopropílico (0,8 ml) se calentó a 90°C en un vial sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (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 Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,084 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en la reacción posterior. LCMS (ESI) calc. para $C_{18}H_{20}BrN_4O_4$ $[M+H]^+$: $m/z = 435,1$; encontrado 435,0/437,0.

65

Paso 2. Bencilo ((3S)-1-(3-ciano-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

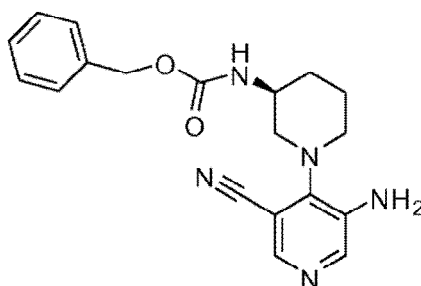
[0484]



[0485] Una mezcla de bencilo [(3S)-1-(3-bromo-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,082 g, 0,19 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) aducto de cloroformo (0,0097 g, 0,0094 mmol), (9,9-dimetilo-9H-xanteno-4,5-diilo)bis(difenilfosfina) (0,0109 g, 0,0188 mmol), cianuro de cinc (0,066 g, 0,56 mmol), *N,N,N',N'*-tetrametiloetilenodiamina (0,0114 ml, 0,0755 mmol) en DMF (1,40 ml) en un vial fue desoxigenada. El vial se purgó con nitrógeno varias veces, y luego se selló. La mezcla de reacción se calentó en el vial sellado a 140°C bajo irradiación de microondas durante 10 min. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOAc. El filtrado era EtOAc diluido (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 3 ml). 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 el compuesto del subtítulo (0,065 g). El producto bruto se usó sin purificación adicional en la reacción posterior. LCMS (ESI) calc. para C₁₉H₂₀N₅O₄ [M+H]⁺: m/z = 382,1; encontrado 382,0.

Paso 3. Bencilo [(3S)-1-(3-Amino-5-cianopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

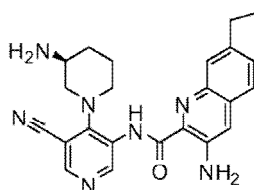
[0486]



[0487] Una mezcla de bencilo [(3S)-1-(3-ciano-5-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,065 g, 0,17 mmol), hierro (0,084 g, 1,5 mmol), y cloruro de amonio (0,091 g, 1,7 mmol) en EtOH (2 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 85°C durante 15 min. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,055 g). LCMS (ESI) calc. para C₁₉H₂₂N₅O₂ m/z = 352,2 [M+H]⁺, encontrado 352,1.

Paso 4. 3-Amino-N-{4-[(3S)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-cianopiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0488]



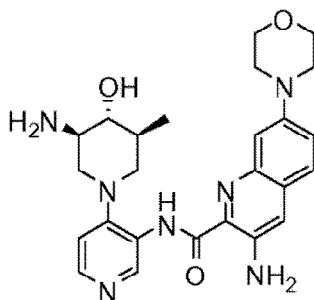
[0489] Una mezcla de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-vinilquinolina-2-carboxílico (0,020 g, 0,057 mmol), HATU (0,033 g, 0,087 mmol) y DIPEA (0,030 ml, 0,17 mmol) en DMF anhidro (0,50 ml) se agitó durante 10 min. antes de la adición de una solución de bencilo [(3S)-1-(3-Amino-5-cianopiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamatato (0,024 g, 0,068 mmol) en DMF (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó EtOAc (40 ml) y agua (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (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 para proporcionar una amida intermedia.

[0490] El producto en bruto se disolvió en EtOH (2 ml) y se trató con paladio al 5% sobre sulfato de bario (10 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) (globo) durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y los compuestos inorgánicos se lavaron a fondo con EtOH. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía hidróxido de amonio 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (ESI) calc. para C₂₃H₂₆N₇O [M+H]⁺: m/z = 416,2; encontrado 416,2.

Ejemplo 33

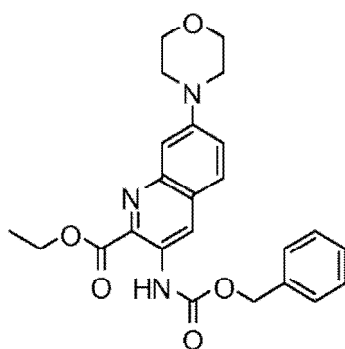
3-Amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

[0491]



Paso 1. Etilo 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxilato

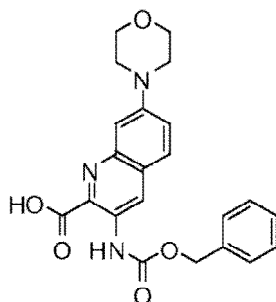
[0492]



[0493] Una mezcla de acetato de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (300 mg, 0,7 mmol), morfolina (120 mg, 1,4 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), diciclohexilo(2',6'-diisopropoxibifenilo-2-ilo)fosfina (49 mg, 0,10 mmol), y K₃PO₄ (580 mg, 2,8 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) en un vial sellado se purgó con nitrógeno y después se calentó a 100°C durante 1 h. La solución se dejó enfriar a continuación y se diluyó con EtOAc, y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,3 g, 20%). LCMS (ESI) calc. para C₂₄H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺: m/z = 436,2; encontrado: 436,1.

Paso 2. Ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxílico

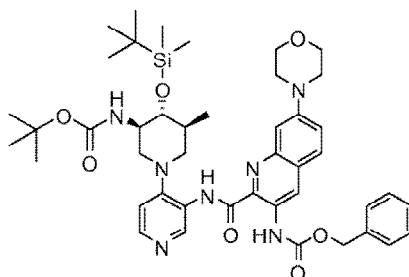
[0494]



[0495] A una mezcla de acetato de 3-[[[(benziloxi)carbonilo]amino]-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxilato (0,065 g, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió 2,5 M ac. NaOH (1,0 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 0,5 h, después se enfrió y se neutralizó con 2,5 ml de 1 M HCl a pH = 7. El sólido precipitado se recogió por filtración y durante la noche para dar el compuesto del subtítulo se seca al aire (0,042 g, 69%). LCMS (ESI) calc. para C₂₂H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: m/z = 408,2; encontrado: 408,2.

Paso 3. Bencilo [2-({[4-((3R, 4R, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino} carbonilo)-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo]carbamato

[0496]



[0497] Una mezcla de ácido 3-[[[(benziloxi)carbonilo]amino]-4-ilquinolina-2-7-morfolina-carboxílico (0,005 g, 0,01 mmol), *terc*-butilo ((3R,4R,5S)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-4-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,0064 g, 0,015 mmol), y HATU (0,012 g, 0,031 mmol) en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,0064 ml, 0,037 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, después se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contiene 0,05% de TFA, a un caudal de 30 ml/min.) para proporcionar el compuesto de subtítulo (0,0032 g, 30%). LCMS calc. para C₄₄H₆₀N₇O₇Si [M+H]⁺: m/z = 826,4; encontrado: 826,4.

Paso 4. 3-Amino-N-{4-[[[(3R, 4R, 5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

[0498] Una mezcla de bencilo [2-({[4-((3R,4R,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino}carbonilo)-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo]carbamato (0,0035 g, 0,0042 mmol) en 3 ml de MeOH se hidrogena bajo un globo de hidrógeno, en presencia de 3 mg de Pd al 10% sobre carbono, a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de MeOH y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con 2 ml de MeOH y 2 ml de 4 M HCl en dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 4 ml de MeOH y se trató con 0,5 ml de solución NH₄OH, luego se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₅H₃₂N₇O₃ [M+H]⁺: m/z = 478,3; encontrado: 478,3.

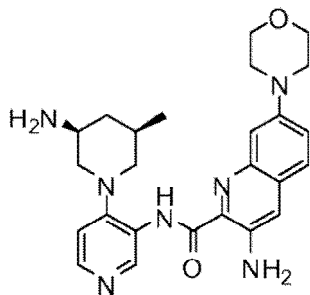
Ejemplo 34

3-Amino-N-{4-[[[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

[0499]

5

10



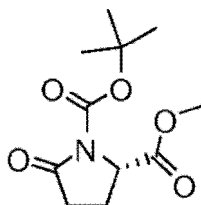
15

Paso 1. 1-*terc*-Butilo 2-metilo (2*S*)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato

[0500]

20

25



30

35

[0501] Se añadió cloruro de tionilo (5,6 ml, 77 mmol) gota a gota durante 10 min. a una solución de ácido (2*S*)-5-oxopirrolidina-2-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-*terc*-butilo (8,4 g, 39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió 1 M HCl (50 ml) lentamente. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución NaHCO₃ ac. (50 ml) y salmuera (50 ml), después 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.

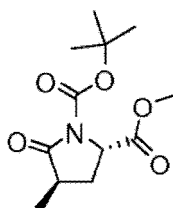
40

Paso 2. 1-*terc*-Butilo 2-metilo (2*S*, 4*R*)-4-metilo-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxilato

[0502]

45

50



55

60

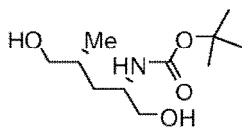
65

[0503] Este compuesto se prepara como se describe por Gu et al, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 3203-3205. Hexametildisilazida de litio en THF (1,0 M; 8,47 ml, 8,47 mmol) se añadió gota a gota durante 30 min. a una solución de 1-*terc*-butilo 2-metilo (2*S*)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de dimetilo (2,0 g, 8,2 mmol) en THF (20 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Después, se añadió yoduro de metilo (1,30 ml, 20,9 mmol) gota a gota durante 10 min. Después de agitarse a -78°C durante 2 h, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Después, la reacción se inactivó con 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 ultrarrápida 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. *terc*-Butilo [(1*S*, 3*R*)-4-hidroxi-1-(hidroximetilo)-3-metilbutilo]carbamato

[0504]

5

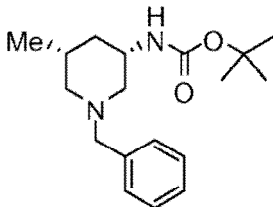


10 **[0505]** A una solución de 1-*tert*-butilo 2-metilo (2*S*, 4*R*)-4-metilo-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de dimetilo (0,47 g, 1,8 mmol) en THF (4,0 ml) a -10°C, NaBH₄(0,207 g, 5,48 mmol) seguido por EtOH (1,0 ml). Después de agitarse a -10°C durante 1 h, la mezcla se dejó calentar a temperatura 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 en bruto resultante (0,39 g, 92%) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para C₁₁H₂₄NO₄ (M+H)⁺: m/z = 234,2; no encontró ionización.

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

[0506]

20



25

30

[0507] 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. Cloruro de metanosulfonilo (0,388 ml, 5,01 mmol) se añadió gota a gota a la solución resultante. Después de agitarse 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 bajo presión reducida. Bencilamina (3,65 ml, 33,4 mmol) se añadió al residuo resultante y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con 10% K₃PO₄ ac. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0,34 g, 67%). LCMS calc. para C₁₈H₂₉N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 305,2; encontrado 305,2.

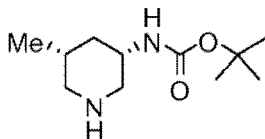
35

40

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

[0508]

45



50

[0509] 10% en peso de Pd sobre carbono (120 mg, 0,11 mmol) se añadió a una solución de *tert*-Butilo [(3*S*,5*R*)-1-bencilo-5-metilo-piperidina-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 después se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se usó directamente en la siguiente etapa 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), 0,2/18 a 0,2/02 (3H, m), 1,60 (1H, m), 1,43 (9H, s), 0,85 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm.

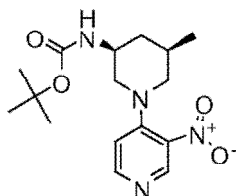
55

60

Paso 6. *tert*-Butilo [(3*S*, 5*R*)-5-metilo-1-(3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

[0510]

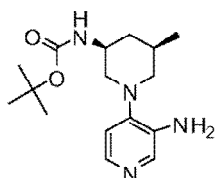
65



[0511] Una mezcla de 4-cloro-3-nitropiridina (0,704 g, 4,44 mmol) y *tert*-Butilo [(3*S*,5*R*)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (1,0 g, 4,7 mmol) en alcohol isopropílico (8,7 ml) se agitó a 75°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0-90% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1,14 g, 76,2%). LCMS calc. para C₁₆H₂₅N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = 337,2; encontrado: 337,3.

Paso 7. tert-Butilo [(3S, 5R)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato

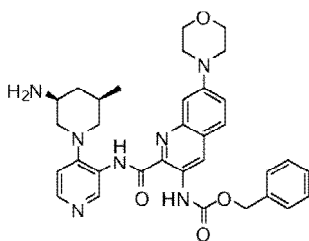
[0512]



[0513] Una mezcla de *tert-Butilo* [(3*S*,5*R*)-5-metilo-1-(3-nitropiperidina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (1,14 g, 3,39 mmol) en MeOH se hidrogenó en presencia de Pd al 10% sobre carbono (0,14 g) bajo 45 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (1,04 g, 100%). LCMS calc. para C₁₆H₂₇N₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 307,2; encontrado: 307,3.

Paso 8. Bencilo {2-[[4-[(3S, 5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piperidina-3-ilo]amino]carbonilo}-7-morfolina-4-ylquinolina-3-ilo}carbamato

[0514]

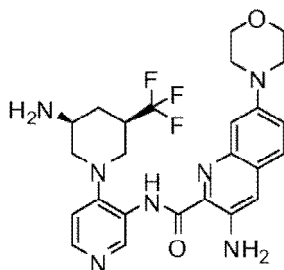
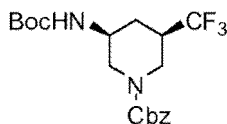


[0515] Una mezcla de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-4-ilquinolina-2-7-morfolina-carboxílico (0,014 g, 0,034 mmol), *tert*-Butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-Aminopiperidina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,013 g, 0,041 mmol) y HATU (0,033 g, 0,086 mmol) en DMF (0,14 ml) y DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice 20 g, eluyendo con 0-30% de MeOH en EtOAc, para dar una amida intermedia, bencilo (2-[[4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piperidina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-morfolina-4 ilquinolina-3-ilo)carbamato. LCMS calc. para C₃₈H₄₆N₇O₆ [M+H]⁺: m/z = 696,3; encontrado: 696,5.

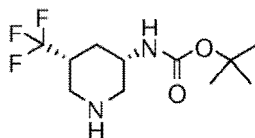
[0516] A la amida intermedia, se añadieron 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo en forma de una sal HCl. LCMS calc. para C₃₃H₃₈N₇O₄ [M+H]⁺: m/z = 596,3; encontrado: 596,3.

Paso 9. 3-Amino-N-{4-[(3S, 5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

[0517] Una mezcla de Bencilo {2-[(4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo}carbamato (0,002 g, 0,003 mmol) en 2 ml de 4 M HBr en una solución de AcOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se trató con 4,5 ml de MeOH y 0,5 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₅H₃₂N₇O₂ [M+H]⁺: m/z = 462,3; encontrado: 462,3.

Ejemplo 35**3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida****[0518]****Paso 1. Bencilo (3S, 5R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-carboxilato****[0519]**

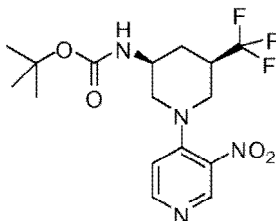
[0520] A un matraz de fondo redondo que contenía *cis*-3-(Boc-amino)-5-(trifluorometilo)piperidina (Molbridge, 10,00 g, 37,27 mmol) y bicarbonato sódico (18,8 g, 224 mmol), THF (200 ml) se añadió, seguido de agua (200 ml). Después, se añadió cloroformiato de bencilo (20,1, g, 112 mmol) gota a gota durante un período de 30 min. a través de una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (340 g, 15% de EtOAc en hexanos) para dar un sólido espumoso blanco que se sometió a separación por HPLC quiral (Phenomenex Lux Cellulose C-1, 5 μM, columna 21,2x250 mm, eluyendo con 15% de EtOH en hexanos, a un caudal de 18 ml/min, con una carga de 100 mg en 1.000. μL a 220 nm longitud de onda) para dar el compuesto del subtítulo (tiempo de retención: 9,1 min) como un sólido espumoso blanco (6,51 g, 43%). LCMS calc. para C₁₉H₂₅F₃N₂NaO₄ (M + Na)⁺: m/z = 425,2; encontrado: 425,2. El compuesto del subtítulo se asigna como el isómero (3S, 5R). El isómero alternativo (3R, 5S) se puede obtener de la misma separación.

Paso 2. terc-Butilo [(3S, 5R)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato**[0521]**

[0522] Una mezcla de bencilo (3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-carboxilato (3,86 g, 9,59 mmol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó en presencia de Pd al 10% sobre carbono (0,30 g) bajo 25 psi de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (2,6 g, 100%). LCMS calc. para C₁₁H₂₀F₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 269,1; encontrado: 269,2.

Paso 3: *tert*-Butilo [(3*S*, 5*R*)-1-(3-nitropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato

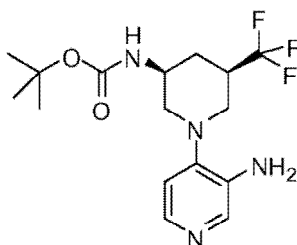
[0523]



[0524] Una mezcla de 4-cloro-3-nitropiridina (580 mg, 3,6 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (800 mg, 3 mmol), alcohol isopropílico (5,0 ml) y DIPEA (1,0 ml, 6,0 mmol) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el aparato CombiFlash® eluyendo con EtOAc al 50-100%/hexanos. La purificación dio 1,0 g (80% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. LCMS calc. para C₁₆H₂₂F₃N₄O₄ (M+H)⁺: m/z =: 391,2; encontrado: 391,1.

Paso 4: *tert*-Butilo [(3*S*, 5*R*)-1-(3-Aminopiridina-4 ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato

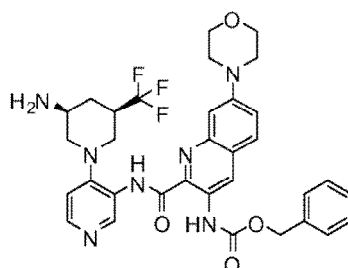
[0525]



[0526] Una mezcla de *tert*-Butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-nitropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (1 g, 2 mmol), polvo de hierro (0,57 g, 10 mmol), AcOH (16 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con EtOAc. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en solución acuosa 1 M de NaOH y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 0,9 g (100% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un sólido marrón. LCMS calc. para C₁₆H₂₄F₃N₄O₂ (M+H)⁺: m/z =: 361,2; encontrado: 361,1.

Paso 5. Bencilo {2-[(4-[(3*S*, 5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-morfolina-4-ilo-quinolina-3-ilo}carbamato

[0527]



[0528] A una mezcla de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxílico (0,014 g, 0,034 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,015 g, 0,041 mmol) y HATU (0,033 g, 0,086 mmol) en DMF (0,14 ml), DIPEA (se añadieron 0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en 20 g de columna de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de MeOH en EtOAc, para dar una amida intermedia, bencilo {2-[[4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo}carbamato.

[0529] A la amida intermedia, se añadieron 1 ml de 4N HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida para dar un producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 6. 3-Amino-N-{4-[(3*S*, 5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

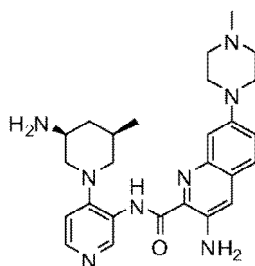
[0530] Una mezcla de bencilo {2-[[4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo}carbamato (0,005 g, 0,008 mmol) en 2 ml de 4 M de HBr en AcOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se trató con 4,5 ml de MeOH y 0,5 ml de solución NH₄OH. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₅H₂₉F₃N₇O₂ [M+H]⁺: m/z = 516,2; encontrado: 516,3.

[0531] El enantiómero alternativo, 3-Amino-N-{4-[(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida se obtiene mediante una ruta análoga a partir de bencilo (3*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxi carbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-carboxilato en el paso 1.

Ejemplo 36

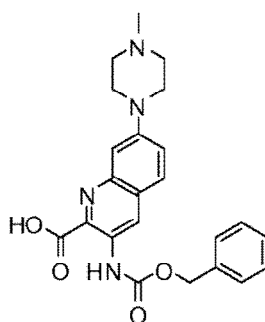
3-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0532]



Paso 1. Ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico

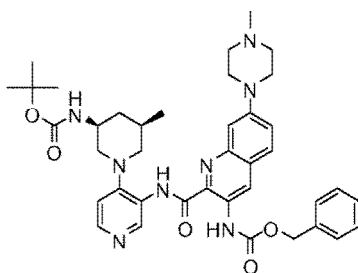
[0533]



[0534] Una mezcla de acetato de 3-[[[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-bromoquinolina-2-carboxilato (300 mg, 0,7 mmol), ilpiperazina 1-met-(200 mg, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), diciohexilo (2',6'-diisopropoxibifenilo-2-ilo)fosfina (49 mg, 0,10 mmol), y K₃PO₄ (580 mg, 2,8 mmol) en alcohol de *terc-Butilo* (10 ml) se purgó con N₂ antes y después se calentó a 100°C en un vial sellado durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc, y después se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron 10 ml de dioxano y 4 ml de 2,5 M NaOH. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 min. después se dejó enfriar. La mezcla se diluyó con 80 ml de agua luego se lavó con EtOAc. La fase acuosa se neutralizó con HCl a pH 8, después se concentró a presión reducida hasta casi seco. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó para dar el producto puro (28 mg, 10%). LCMS calc. para C₂₃H₂₅N₄O₄ [M+H]⁺: m/z = 421,2; encontrado: 421,3.

Paso 2. Bencilo [2-[[[4-[(3S, 5R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0535]



[0536] A una mezcla de ácido 3-[[[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,014 g, 0,034 mmol), *terc*-butilo [(3S,5R)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,013 g, 0,041 mmol) y HATU (0,033 g, 0,086 mmol) en DMF (0,14 ml), se añadió DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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 subtítulo. LCMS calc. para C₃₉H₄₉N₈O₅ [M+H]⁺: m/z = 709,4; encontrado: 709,5.

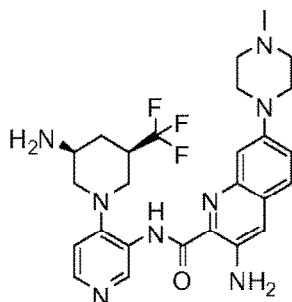
Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3S, 5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0537] Una mezcla de bencilo [2-[[[4-[(3S,5R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,006 g, 0,008 mmol) y 2 ml de 4,0 M de HBr en AcOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo resultante se trató con 4,5 ml de MeOH y 0,5 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₅N₈O [M+H]⁺: m/z = 475,3; encontrado: 475,3.

Ejemplo 37

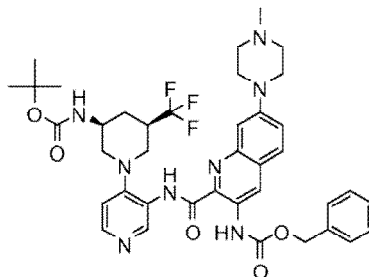
3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0538]



Paso 1. Bencilo [2-[[4-[(3S, 5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0539]



[0540] A una mezcla de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ácido carboxílico (0,014 g, 0,034 mmol), *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,015 g, 0,041 mmol) y HATU (0,033 g, 0,086 mmol) en DMF (0,14 ml), se añadió DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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 subtítulo. LCMS calc. para C₃₉H₄₆F₃N₈O₅ [M+H]⁺: m/z = 763,4; encontrado: 763,5.

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3S, 5R)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

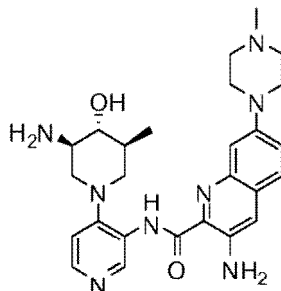
[0541] Una mezcla de bencilo [2-[[4-[(3S, 5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,006 g, 0,008 mmol) y 2 ml de 4,0 M de HBr en AcOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y luego el residuo se trató con 4,5 ml de MeOH y 0,5 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₂F₃N₈O [M+H]⁺: m/z = 529,3; encontrado: 529,3.

[0542] El isómero alternativo 3-amino-N-{4-[(3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida se obtiene a partir de *tert*-butilo [(3R,5S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato en el paso 1.

Ejemplo 38

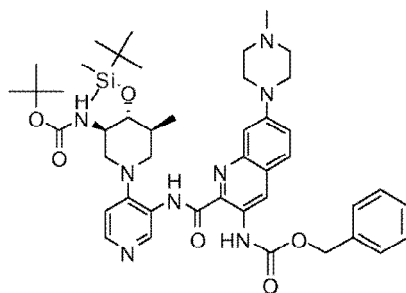
3-Amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0543]



Paso 1. bencilo (2-[[4-[(3R, 4R, 5S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[(*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi)-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0544]



5
10
15
20
25

[0545] A una mezcla de ácido 3-[[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,014 g, 0,034 mmol) *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,018 g, 0,041 mmol) y se añadieron HATU (0,033 g, 0,086 mmol) en DMF (0,4 ml), DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se filtró. El filtrado fue HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para dar el compuesto del subtítulo (5,5 mg, 19%). LCMS calc. para C₄₅H₆₃N₈O₆Si [M+H]⁺: m/z = 839,5; encontrado: 839,4.

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

30
35

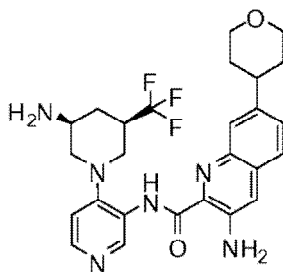
[0546] Una mezcla de bencilo [2-({[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo)-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,0055 g, 0,0066 mmol) en 3ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 3 mg de Pd al 10% sobre carbono bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con 5 ml de MeOH y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se trató con 2 ml de MeOH y 2 ml de 4 M HCl en dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 4 ml de MeOH y 0,5 ml de solución NH₄OH, después se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₅N₈O₂ [M+H]⁺: m/z = 491,3; encontrado: 491,3.

Ejemplo 39

40
45

3-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0547]

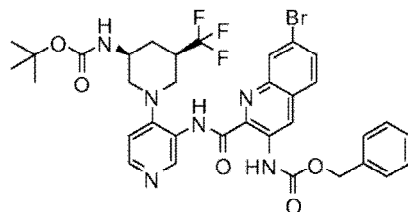


55
60

Paso 1. Bencilo {7-bromo-2-[[[4-[(3*S*, 5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]quinolina-3-ilo}carbamato

[0548]

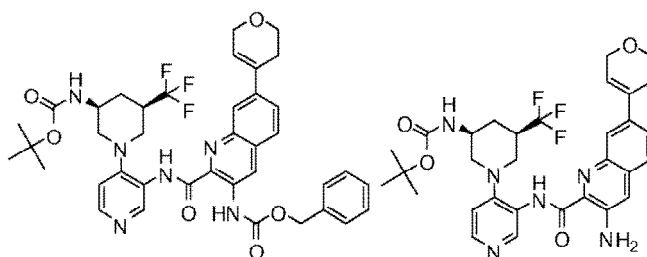
65



[0549] A una mezcla de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxílico (0,50 g, 1,2 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,45 g, 1,2 mmol) y HATU (1,2 g, 3,1 mmol) en DMF (4,9 ml), DIPEA (0,65 ml, 3,7 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 50 ml de EtOAc y 30 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice 40 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,492 g, 53%). LCMS calc. para C₃₄H₃₅BrF₃N₆O₅ [M+H]⁺: m/z = 743,2; encontrado: 743,3.

Paso 2. Bencilo [2-[[4-[(3*S*, 5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato y *tert*-butilo [(3*S*, 5*R*)-1-[3-[[3-amino-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato

[0550]



[0551] Un vial de presión se cargó con bencilo {7-bromo-2-[[4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato (0,032 g, 0,043 mmol), K₃PO₄ (0,0181 g, 0,0852 mmol), 1,4-dioxano (0,55 ml), agua (0,092 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2*H*-pirano (0,013 g, 0,063 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió dicitohexilo(2',4',6'-triiisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina - (2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (0,0022 g, 0,0028 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se selló con un tapón de rosca y se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice 20 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar bencilo [2-[[4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,16 g, 50%, LCMS calculada para C₃₉H₄₂F₃N₆O₆ [M+H]⁺: m/z = 747,3; encontrado: 747,4) y el bencilo correspondiente producto de carbamato desprotegido, *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-[3-[[3-amino-7-(3,6-dihidro-2-7-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,13 g, 50%, LCMS calculada para C₃₁H₃₆F₃N₆O₄ [M+H]⁺: m/z = 613,3; encontrado: 613,4).

Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3*S*, 5*R*)-3-Amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0552] Una mezcla de *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-[3-[[3-amino-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,014 g, 0,023 mmol) en 1,5 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de Pd al 10% sobre carbono (20 mg) bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el intermedio protegido *tert*-butiloxicarbamato crudo *tert*-Butilo [(3*S*,5*R*)-1-[3-[[3-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,007 mg, 50%), LCMS calc. para C₃₁H₃₆F₃N₆O₄ [M+H]⁺: m/z = 615,3; encontrado: 615,3.

[0553] Para el intermedio protegido *tert*-butiloxicarbamato, se añadieron 2 ml de 4 M HCl y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 4,5 ml de MeOH, y se trató con 0,3 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa

(XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₀F₃N₆O₂ [M+H]⁺: m/z = 515,2; encontrado: 515,4.

- 5 **[0554]** El enantiómero alternativo 3-Amino-N-{4-[(3R, 5S)-3-Amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida se obtiene mediante un método análogo usando *tert*-butilo [(3R,5S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamatato en el paso 1.

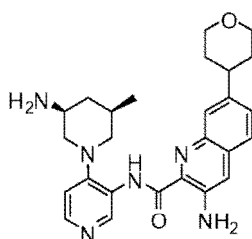
Ejemplo 40

10 **3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida**

[0555]

15

20



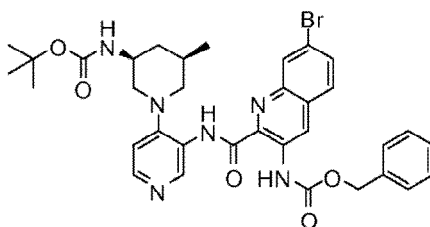
25

30 *Paso 1. Bencilo (7-bromo-2-[[4-[(3S, 5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo}quinolina-3-ilo)carbamatato*

30

[0556]

35



40

45 **[0557]** Una mezcla de ácido 3-[[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-bromoquinolina-2-carboxílico (0,50 g, 1,2 mmol), *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamatato (0,38 g, 1,2 mmol), HATU (1,2 g, 3,1 mmol) en DMF (4,9 ml) y DIPEA (0,65 ml, 3,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 50 ml de EtOAc y 30 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice 40 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,435 g, 51%). LCMS calc. para C₃₄H₃₈BrN₆O₅ [M+H]⁺: m/z = 689,2; encontrado: 689,3.

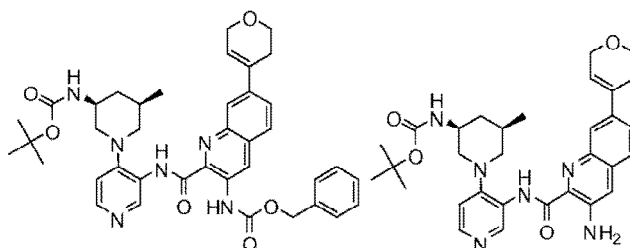
50

55 *Paso 2. Bencilo [2-[[4-[(3S, 5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo}-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamatato y *tert*-butilo [(3S, 5R)-1-(3-[[[3-amino-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo)-3-IL-5-metilpiperidina]carbamatato*

55

[0558]

60



65

[0559] Un vial de presión se cargó con bencilo (7-bromo-2-[[4-((3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo]amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato (0,029 g, 0,043 mmol), K₃PO₄ (0,0181 g, 0,0852 mmol), 1,4-dioxano (0,55 ml), agua (0,092 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2*H*-pirano (0,013 g, 0,063 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió (0,0022 g, 0,0028 mmol): diciclohexilo (2',4',6'-triiisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio(1:1). La mezcla se selló con tapón de rosca, después se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por Cromatografía de Flash en 20 g de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para producir bencilo [2-[[4-((3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,017 g, 57%), LCMS calc. para C₃₉H₄₅N₆O₆ [M+H]⁺: m/z = 639,3; encontrado: 693,3; y el correspondiente carbamato de bencilo desprotegió producto *terc*-Butilo ((3*S*,5*R*)-1-[3-((3-amino-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,010, 42%). LCMS calc. para C₃₁H₃₉N₆O₄ [M+H]⁺: m/z = 559,3; encontrado: 559,3.

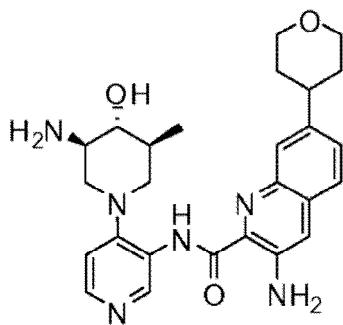
Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3*S*, 5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0560] Una mezcla de bencilo [2-[[4-((3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,017 g, 0,024 mmol) en 1,5 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 10% de Pd sobre carbono (10 mg) bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *terc*-butilo ((3*S*,5*R*)-1-[3-((3-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,012 g, 87%). LCMS calc. para C₃₁H₄₁N₆O₄ [M+H]⁺: m/z = 561,3; encontrado: 561,4. Para el intermedio hecho anteriormente se añadió 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en 4,5 ml de MeOH y se trató con 0,3 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua contiene 0,1% de NH₄OH a una velocidad de flujo de 30 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título. LCMS calc. para C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺: m/z = 461,3; encontrado: 461,3.

Ejemplo 41

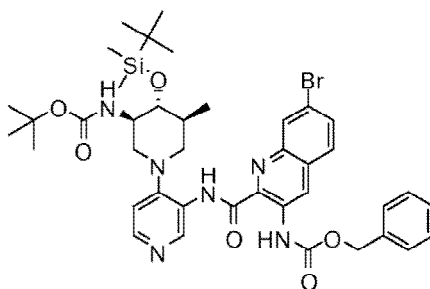
3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0561]



Paso 1. Bencilo [7-bromo-2-[[4-((3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo]amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato

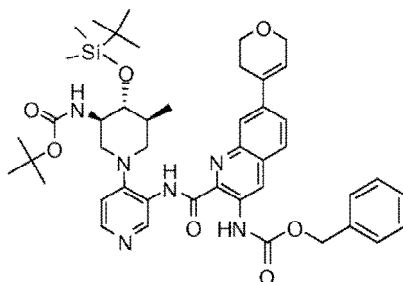
[0562]



[0563] Una mezcla de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxílico (0,50 g, 1,2 mmol), *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,54 g, 1,2 mmol), y HATU (1,2 g, 3,1 mmol) en DMF (4,9 ml) y DIPEA (0,65 ml, 3,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 50 ml de EtOAc y 30 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice 40 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,565 g, 55%). LCMS calc. para C₄₀H₅₂BrN₆O₆ Si [M+H]⁺: m/z = 919,3; encontrado: 819,4.

Paso 2. *bencilo* (2-[[4-((3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-[[*tert*-butoxicarbonilo]amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-(3, 6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0564]



[0565] Un vial de presión se cargó con *bencilo* [7-bromo-2-[[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[[*tert*-butoxicarbonilo]amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato (0,035 g, 0,043 mmol), K₃PO₄ (0,0181 g, 0,0852 mmol), 1,4-dioxano (0,55 ml), agua (0,092 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2*H*-pirano (0,013 g, 0,063 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 10 min. Diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilobifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (0,0022 g, 0,0028 mmol) se añadió. La mezcla se selló con tapón de rosca después se calentó a 90°C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,023 g, 65%). LCMS calc. para C₄₅H₅₉N₆O₇ Si [M+H]⁺: m/z = 823,4; encontrado: 823,5.

Paso 3. 3-Amino-*N*-{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

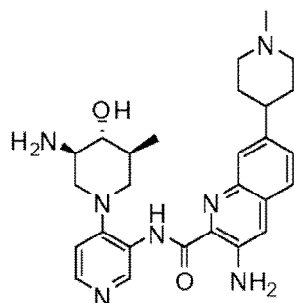
[0566] Una mezcla de *bencilo* [2-[[4-((3*R*,4*R*,5*S*)-3-[[*tert*-butoxicarbonilo]amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo)-7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,023 g, 0,028 mmol) en 1,5 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de Pd al 10% sobre carbono (10 mg) bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un hidrogenado intermedio *tert*-Butilo ((3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-[3-[[3-Amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]-piridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,012 g, 62%). LCMS calc. para C₃₇H₅₅N₆O₅ Si [M+H]⁺: m/z = 691,4; encontrado: 691,5.

[0567] Para el compuesto intermedio hidrogenado se añadió 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 4,5 ml de MeOH, y se trató con 0,3 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: m/z = 477,3; encontrado: 477,2.

Ejemplo 42

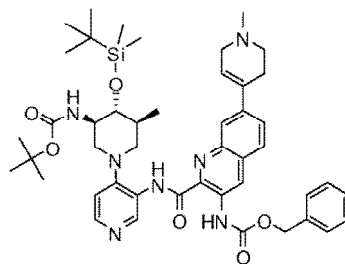
3-Amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0568]



15 *Paso 1. Bencilo [2-((4-((3R, 4R, 5S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((tert-butilo(dimetilo)sililo)oxi)-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)amino}carbonilo)-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo-carbamato*

20 **[0569]**



35 **[0570]** Un vial de presión se cargó con bencilo [7-bromo-2-((4-((3R,4R,5S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((tert-butilo(dimetilo)sililo)oxi)-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)amino}carbonilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,035 g, 0,043 mmol), K_3PO_4 (0,0181 g, 0,0852 mmol), 1,4-dioxano (0,55 ml), agua (0,092 ml) y 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,014 g, 0,063 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió (0,0022 g, 0,0028 mmol): dicitclohexilo (2',4',6'-trisiopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1). La mezcla se selló con tapón de rosca, después se calentó a 90°C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del subtítulo (0,013 g, 36%). LCMS calc. para $C_{46}H_{62}N_7O_6Si$ $[M+H]^+$: m/z = 836,5; encontrado: 836,6.

45 *Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida*

50 **[0571]** Una mezcla de bencilo [2-((4-((3R,4R,5S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-((tert-butilo(dimetilo)sililo)oxi)-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)amino}carbonilo)-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,013 g, 0,016 mmol) en 1,5 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de Pd al 10% sobre carbono (10 mg) bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para producir el intermedio protegido *tert*-butilo ((3R,4R,5S)-1-[3-((3-Amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo)carbonilo)amino]piridina-4-ilo)-4-((tert-butilo(dimetilo)sililo)oxi)-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,0075 g, 68%). LCMS calc. para $C_{38}H_{58}N_7O_4Si$ $[M+H]^+$: m/z = 704,4; encontrado: 704,6.

60 **[0572]** Para el compuesto intermedio protegido se añadieron 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 4,5 ml de MeOH y se trató con 0,3 ml de solución NH_4OH . La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para $C_{27}H_{36}N_7O_2$ $[M+H]^+$: m/z = 490,3; encontrado: 490,3.

Ejemplo 43

65 **3-Amino-N-{4-[(3S, 5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-**

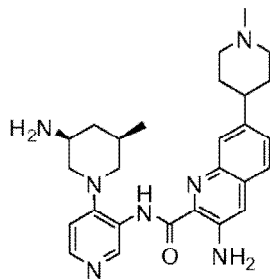
carboxamida

[0573]

5

10

15



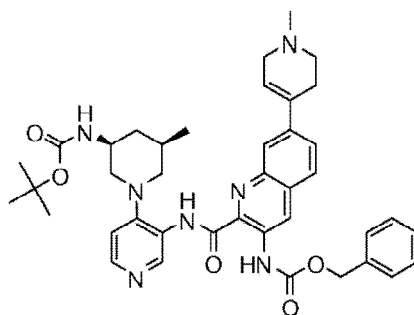
Paso 1. Bencilo [2-[[[4-((3S, 5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

20 [0574]

25

30

35



[0575] Un vial de presión se cargó con bencilo (7-bromo-2-[[[4-((3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-piperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato (0,029 g, 0,043 mmol), K_3PO_4 (0,0181 g, 0,0852 mmol), 1,4-dioxano (0,55 ml), agua (0,092 ml) y 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1,2,3,6 tetrahidropiridina (0,014 g, 0,063 mmol). La mezcla se desoxigenó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió (0,0022 g, 0,0028 mmol): diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-bifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifeniloo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1). La mezcla se selló con tapón de rosca, después se calentó a 90°C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del subtítulo (0,009 g, 30%). LCMS calc. para $C_{40}H_{48}N_7O_5$ $[M+H]^+$: m/z = 706,4; encontrado: 706,5.

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[[[3S, 5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

50

55

[0576] Una mezcla de bencilo [2-[[[4-((3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,009 g, 0,01 mmol), en 1,5 se hidrogenó ml de MeOH, en presencia de Pd al 10% sobre carbono (3,5 mg), bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a vacío para dar *tert*-butilo {(3S,5R)-1-[3-[[[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,0065 g, 90%). LCMS calc. para $C_{32}H_{44}N_7O_3$ $[M+H]^+$: m/z = 574,3; encontrado: 574,5.

60

[0577] Para el compuesto intermedio *tert*-butilo {(3S,5R)-1-[3-[[[3-Amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato, 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 4,5 ml de MeOH y se trató con 0,3 ml de solución NH_4OH . La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para $C_{27}H_{36}N_7O$ $[M+H]^+$: m/z = 474,3; encontrado: 474,4.

65

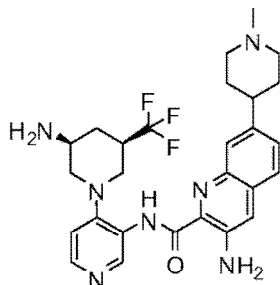
Ejemplo 44

3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-Amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida**[0578]**

5

10

15



Paso 1. Bencilo [2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

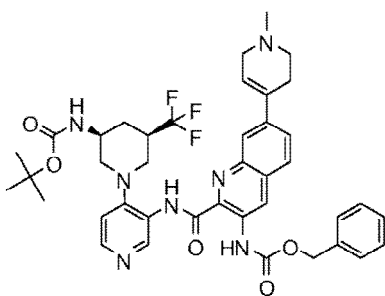
20

[0579]

25

30

35



[0580] Un vial de presión se cargó con bencilo {7-bromo-2-[(4-[(3S,5R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]quinolina-3-ilo}carbamato (0,032 g, 0,043 mmol), K_3PO_4 (0,0181 g, 0,0852 mmol), 1,4-dioxano (0,55 ml), agua (0,092 ml) y 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,014 g, 0,063 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió (0,0022 g, 0,0028 mmol): diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-bifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifeniloo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1). La mezcla se selló con tapón de rosca, después se calentó a 90°C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del subtítulo. LCMS calc. para $C_{40}H_{45}F_3N_7O_5$ $[M+H]^+$: m/z = 760,3; encontrado: 760,4.

40

45

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3S, 5R)-3-Amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

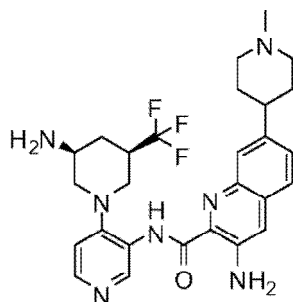
50

[0581]

55

60

65



[0582] Una mezcla de bencilo [2-[(4-[(3S,5R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-

ilo]piridina-3-ilo}amino)carbonilo]-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,010 g, 0,013 mmol) en 1,5 ml de MeOH se hidrogenó en la presencia de 10% de Pd sobre carbono (3,5 mg) bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-[3-({[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino]piridina-4-ilo]-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato (0,0065 g, 79%). LCMS calc. para C₃₂H₄₁F₃N₇O₃ [M+H]⁺: m/z = 628,3; encontrado: 628,3.

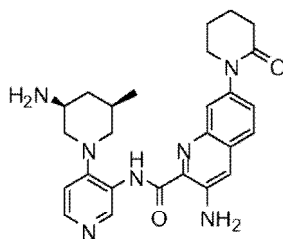
[0583] Para el *terc*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-[3-({[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino]piridina-4-ilo]-5-(trifluorometilo)piperidina-3-ilo]carbamato, 1 ml de 4 M HCl en dioxano y se añadieron 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se evaporó a vacío. El residuo resultante se disolvió en 4,5 ml de MeOH y se trató con 0,3 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₇H₃₃F₃N₇O [M+H]⁺: m/z = 528,3; encontrado: 528,3.

[0584] El enantiómero alternativo 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,5*S*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida se preparó mediante una ruta análoga utilizando bencilo {7-bromo-2-[(4-[(3*R*,5*S*)-3-({*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino)carbonilo]quinolina-3-ilo}carbamato en el paso 1.

Ejemplo 45

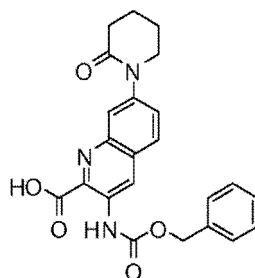
3-Amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0585]



Paso 1. Ácido 3-{{(benciloxi)carbonilo}amino}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico

[0586]



[0587] Una mezcla de acetato de 3-{{(benciloxi)carbonilo}amino}-7-bromoquinolina-2-carboxilato (300 mg, 0,7 mmol), 2-piperidinona (90 mg, 0,91 mmol), Pd(OAc)₂ (0,010 mg, 0,064 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,020 g, 0,049 mmol), y CS₂CO₃ (0,28 g, 0,86 mmol) en dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno y después se calentó a 100°C en un vial sellado durante 1 h. La solución se dejó enfriar y solución NH₄Cl y se añadieron EtOAc. Las capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad bajo presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron 1 ml de dioxano, 2 ml de THF, y 2 ml de NaOH₂M. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 0,5 h. La mezcla se neutralizó con HCl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de DMF y se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua contiene 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 30%). LCMS calc. para C₂₃H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: m/z = 420,2; encontrado: 420,2.

Paso 2. Bencilo [2-{{(4-[(3*S*, 5*R*)-3-({*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino}carbonilo}-

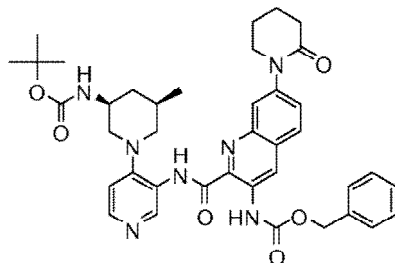
7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0588]

5

10

15



20

25

[0589] A una mezcla de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,015 g, 0,036 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,013 g, 0,043 mmol) y HATU (0,034 g, 0,089 mmol) en DMF (0,3 ml), se añadió DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, después se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH a un caudal de 60 ml/min.) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,005 g, 20%). LCMS calc. para C₃₉H₄₆N₇O₆ [M+H]⁺: m/z = 708,3; encontrado: 708,4.

Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3*S*, 5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

30

35

[0590] Una mezcla de bencilo [2-[[4-[(3*S*,5*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,005 g, 0,007 mmol) en 2 ml de HBr al 33% en AcOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 4 ml de MeOH y se trató con 0,5 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂ [M+H]⁺: m/z = 474,3; encontrado: 474,6.

Ejemplo 46

40

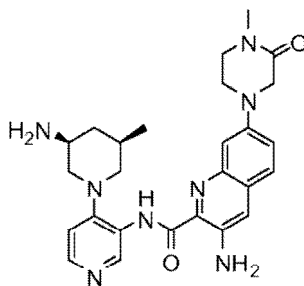
3-Amino-N-{4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0591]

45

50

55

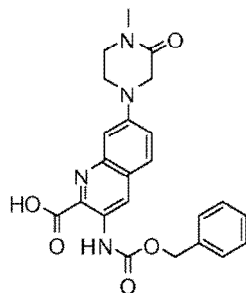


Paso 1. Ácido 3-[[carbonilo (benciloxi)]amino]-7-4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo]quinolina-2-carboxílico

60

[0592]

65



5

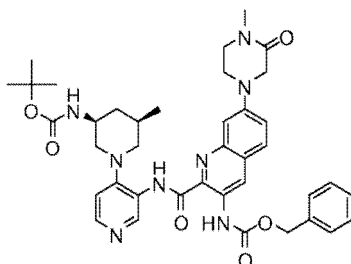
10

15 **[0593]** Una mezcla de acetato de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxilato (250 mg, 0,58 mmol), 1-metilpiperazina-2-ona (130 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), dicitclohexilo (2',6'-diisopropoxibifenilo-2-ilo)fosfina (41 mg, 0,087 mmol), y K₃PO₄ (490 mg, 2,3 mmol) en *tert*-butilo alcohol (8 ml) se purgó con nitrógeno y después se calentó a 100°C en un vial sellado durante 3 h. A continuación se dejó enfriar la mezcla y se añadieron EtOAc y agua. Las capas resultantes se separaron y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Al sólido amarillo brillante resultante, 2 ml de dioxano, 2 ml de 2 M NaOH se añadieron. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 80°C con agitación durante 0,5 h, después se dejó enfriar y se neutralizó con 4 ml de 1 M HCl. El sólido rojo formado se recogió por filtración y se secó durante la noche con aire para dar el compuesto del subtítulo (24 mg, 9,5%). LCMS calc. para C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺: m/z = 489,3; encontrado: 435,2.

20

25 *Paso 2. Bencilo [2-[[4-[(3S, 5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato*

30 **[0594]**



35

40

45 **[0595]** A una mezcla de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-ácido carboxílico (0,012 g, 0,028 mmol), *tert*-butilo [(3S,5R)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,013 g, 0,043 mmol) y HATU (0,034 g, 0,089 mmol) en DMF (se añadió 0,30 ml), DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida, después se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (0,005 g, 20%). LCMS calc. para C₃₉H₄₆N₈O₆ [M+H]⁺: m/z = 723,4; encontrado: 723,4.

50

55 *Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3S, 5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida*

60 **[0596]** Una mezcla de bencilo [2-[[4-[(3S,5R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,005 g, 0,007 mmol) en 1 ml de MeOH y 2 ml de 33% de HBr en AcOH fue se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 4 ml de MeOH y se trató con 0,5 ml de solución NH₄OH. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua contiene 0,1% de NH₄OH a una velocidad de flujo de 30 mL/min.) para proporcionar el compuesto del título. LCMS calc. para C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺: m/z = 489,3; encontrado: 489,3.

65

Ejemplo 47

3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-

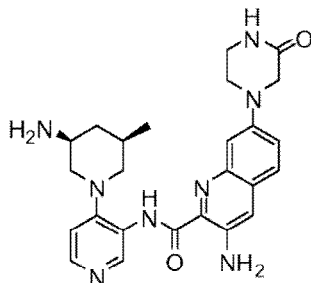
carboxamida

[0597]

5

10

15

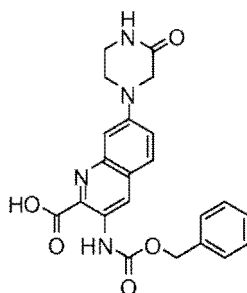


Paso 1. Ácido 3-[[[(Benciloxi)carbonilo]amino]-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico

[0598]

25

30



35

40

[0599] Una mezcla de acetato de 3-[[[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-bromoquinolina-2-carboxilato (250 mg, 0,58 mmol), piperazina-2-ona (120 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), dicalohexilo (2',6'-diisopropoxibifenilo-2-ilo)fosfina (41 mg, 0,087 mmol), y K₃PO₄ (490 mg, 2,3 mmol) en *tert*-butilo alcohol (8 ml) se desoxigenó y se purgó con nitrógeno y después se calentó a 100°C en un vial sellado durante 3 h. A la mezcla resultante, se añadieron 20 ml de EtOAc y 20 ml de agua. Los precipitados se recogieron por filtración y se purificaron por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH a un caudal de 60 ml/min.) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,017 g, 6,9%). LCMS calc. para C₂₂H₂₁N₄O₅ [M+H]⁺: m/z = 421,1; encontrado: 421,2.

45

Paso 2. Bencilo [2-[[[4-[(3S, 5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

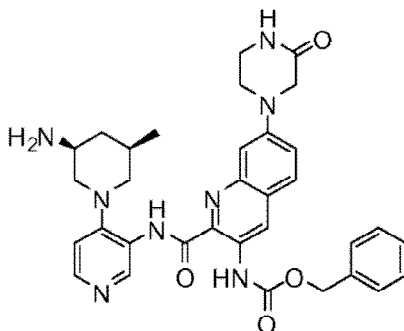
[0600]

50

55

60

65



[0601] A una mezcla de ácido 3-[[[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,014

g, 0,033 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamato (0,014 g, 0,046 mmol) y HATU (0,034 g, 0,089 mmol) en DMF (0,3 ml), se añadió DIPEA (0,020 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron 2 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para dar el compuesto del subtítulo (0,0088 g, 43%). LCMS calc. para C₃₃H₃₇N₈O₄ [M+H]⁺: m/z = 609,3; encontrado: 609,3.

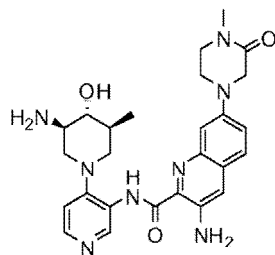
Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3*S*, 5*R*)-5-metilpiperidina-1-IL-3-amino]piridina-3-ilo}-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0602] Una mezcla de bencilo [2-[(4-[(3*S*,5*R*)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,0086 g, 0,014 mmol) en 3,0 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 8 mg de Pd al 10% sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno en la sala temperatura durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺: m/z = 475,3; encontrado: 475,4.

Ejemplo 48

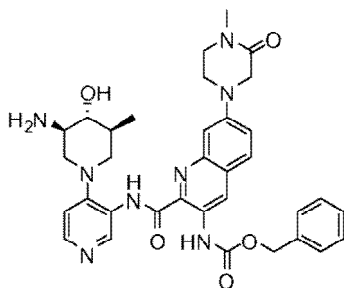
3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0603]



Paso 1. Bencilo [2-[(4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0604]



[0605] A una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,012 g, 0,028 mmol), *tert*-butilo ((3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,019 g, 0,043 mmol) y HATU (0,034 g, 0,089 mmol) en DMF (0,30 ml) se añadió DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un

gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,007 g, 40%). LCMS calc. para C₃₄H₃₉N₈O₅ [M+H]⁺: m/z = 639,3; encontrado: 639,3.

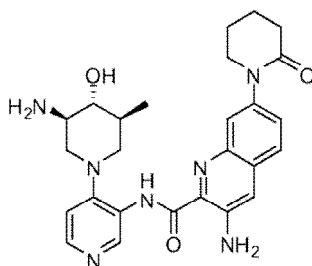
Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0606] Una mezcla de bencilo [2-[(4-[(3R,4R,5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,0070 g, 0,011 mmol) en 3,0 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 8 mg de 10% Pd sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se filtró la mezcla y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₃N₈O₃ [M+H]⁺: m/z = 505,3; encontrado: 505,3

Ejemplo 49

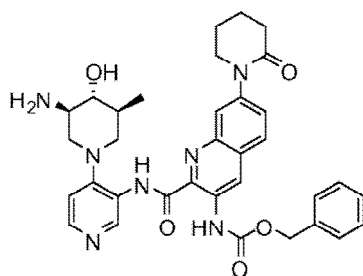
3-Amino-N-{4-[(3R,4R,5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0607]



Paso 1. Bencilo [2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0608]



[0609] A una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,015 g, 0,036 mmol), *tert*-butilo ((3R,4R,5S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,019 g, se añadieron 0,043 mmol) y HATU (0,034 g, 0,089 mmol) en DMF (0,30 ml), DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron 2 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para dar el compuesto del subtítulo (0,0072 g, 32%). LCMS calc. para C₃₄H₃₈N₇O₅ [M+H]⁺: m/z = 624,3; encontrado: 624,3.

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

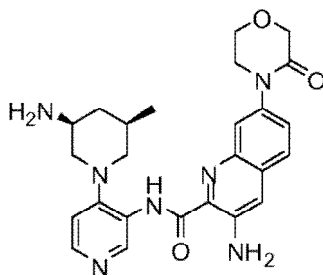
[0610] Una mezcla de bencilo [2-[(4-[(3R,4R,5S)-3-Amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-

ilo}amino)carbonilo]-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,004 g, 0,007 mmol) en 3,0 ml de MeOH se hidrogenó en la presencia de 5 mg de Pd al 10% sobre carbón bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₆H₃₁N₇O₃ [M+H]⁺: m/z = 490,3; encontrado: 490,2

Ejemplo 50

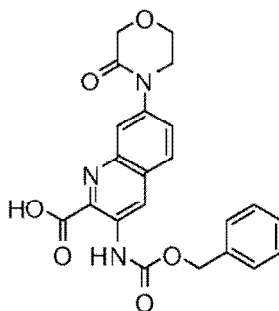
[0611]

3-Amino-N-{4-[(3S,5R)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida



Paso 1. Ácido 3-[[carbonilo (benciloxi)]amino]-7-(3-oxomorfolina-4-ilo) ácido quinolina-2-carboxílico

[0612]



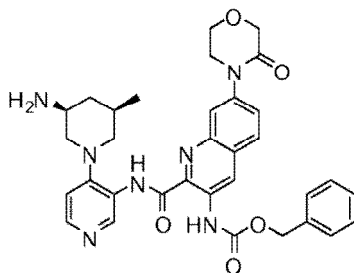
[0613] Una mezcla de acetato de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-bromoquinolina-2-carboxilato (316 mg, 0,736 mmol), morfolina-3-ona (100 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,041 g, 0,071 mmol), y CS₂CO₃ (0,31 g, 0,95 mmol) en dioxano (1,0 ml) se purgó con nitrógeno y después se calentó a 100°C en un vial sellado durante 3 h. A la mezcla enfriada, se añadieron 5 ml de MeOH y 2 ml de 2 M NaOH. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 min. La solución se dejó enfriar y solución NH₄Cl y se añadieron 10 ml de MeOH. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto de subtítulo (0,080 g, 20%). LCMS calc. para C₂₂H₂₀N₃O₆ [M+H]⁺: m/z = 422,1; encontrado: 422,2.

Paso 2. Bencilo [2-[[{4-[(3S, 5R)-3-Amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}amino]carbonilo]-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0614]

5

10



15 **[0615]** A una mezcla de ácido 3-[[[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,014 g, 0,033 mmol), *tert*-butilo [(3*S*,5*R*)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3-ilo]carbamatato (0,013 g, 0,043 mmol), HATU (0,034 g, 0,089 mmol) se añadió en DMF (0,30 ml) de DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, se añadieron 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para dar el compuesto del subtítulo (0,0063 g, 31%). LCMS calc. para C₃₃H₃₆N₇O₅ [M+H]⁺: m/z = 610,3; encontrado: 610,3.

25 *Paso 3. 3-Amino-N*-{4-[(3*S*, 5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3 + ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

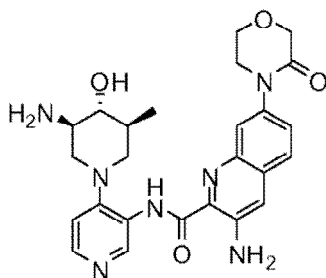
30 **[0616]** Una mezcla de bencilo [2-[[{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3-oxomorfolina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamatato (0,0067 g, 0,011 mmol) en 3,0 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 8 mg de Pd al 10% sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno en la sala temperatura durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₅H₃₀N₇O₃ [M+H]⁺: m/z = 476,2; encontrado: 476,3.

35 Ejemplo 51

3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxomorfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

40 **[0617]**

45



50

55 *Paso 1. Bencilo* [2-[[{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino]carbonilo]-7-(3-oxomorfolina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamatato

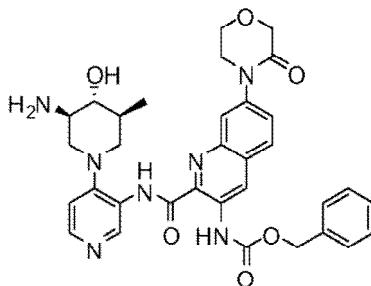
[0618]

60

65

5

10



15 **[0619]** A una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxílico (0,014 g, 0,033 mmol), *tert*-butilo ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato (0,019 g, se añadieron 0,043 mmol) y HATU (0,034 g, 0,089 mmol) en DMF (0,30 ml), DIPEA (0,019 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con 5 ml de EtOAc y 3 ml de 1 M NaOH. Las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, 1 ml de 4 M HCl en dioxano y 1 ml de MeOH se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a una velocidad de flujo de 60 mL/min.) para proporcionar el compuesto del subtítulo. LCMS calc. para C₃₃H₃₆N₇O₆ [M+H]⁺: m/z = 626,3; encontrado: 626,3.

20 **Paso 2.** 3-Amino-*N*-{4-[(3*R*, 4*R*, 5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxomorfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

25 **[0620]** Una mezcla de bencilo [2-[(4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (0,0068 g, 0,011 mmol) en de 3,0 ml de MeOH se hidrogenó en presencia de 8 mg de Pd al 10% sobre carbono en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (XBridge™ columna 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. LCMS calc. para C₂₅H₃₀N₇O₄ [M+H]⁺: m/z = 492,2; encontrado: 492,4.

35

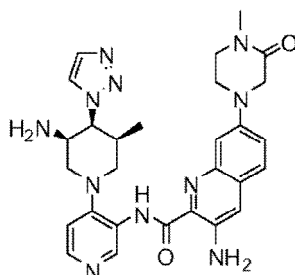
Ejemplo 52

3-Amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

40

[0621]

45



50

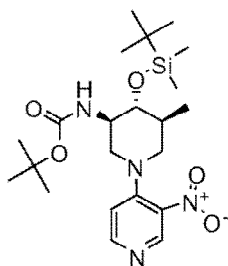
55 **Paso 1:** *tert*-butilo [(3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilo-]- (3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato

[0622]

60

65

5



10

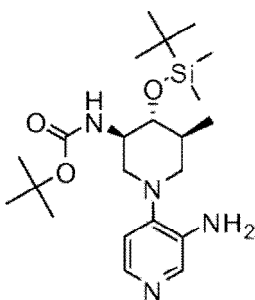
15 **[0623]** Una mezcla de 4-cloro-3-nitropiridina (5,11 g, 32,2 mmol), *tert*-butilo ((3 R, 4R, 5S)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato [0,5]-ácido oxálico (13,2 g, 33,8 mmol) en alcohol isopropílico (63,0 ml) se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo (13,4 g, 89%). LCMS calc. para C₂₂H₃₉N₄O₅Si (M+H)⁺: m/z = 467,3. Encontrado: 467,3.

20

Paso 2: tert-butilo ((3R, 4R, 5S)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-4-[[tert-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-3-ilo)carbamato

25 **[0624]**

30



35

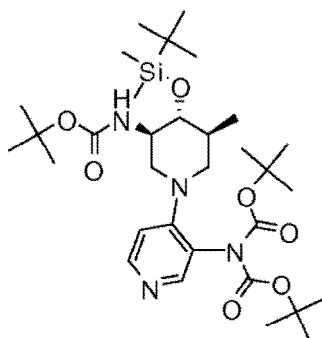
40 **[0625]** Una mezcla de *tert*-butilo [(3R,4R,5S)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metil-1-(3-nitropiridina-4-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (13,4 g, 28,7 mmol) en MeOH (80 ml) se hidrogenó en presencia de paladio al 10% sobre carbono (4,6 g) bajo 60 psi de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (12,5 g, 99%). LCMS calc. para C₂₂H₄₁N₄O₃Si (M+H)⁺: m/z = 437,3. Encontrado: 437,4.

45

*Paso 3: Di-tert-butilo [4-((3R, 4R, 5S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo] *tert*butilo*

50 **[0626]**

55



60

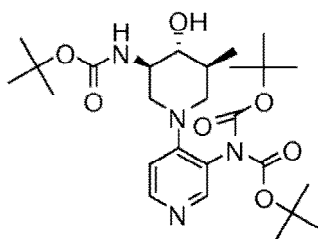
65

[0627] A una solución de *tert*-butilo ((3R,4R,5S)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-4-[[*tert*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-

metilopiperidina-3-ilo)carbamato (1,20 g, 2,75 mmol) en DCM (5,5 ml) a temperatura ambiente, di-*terc*-butildicarbonato (3,60 g, 16,5 mmol) se añadió seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,671 g, 5,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se diluyó con EtOAc y agua, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando aparato CombiFlash® (eluyendo con EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón (1,05 g, 60%). LCMS calc. para C₃₂H₅₇N₄O₇ Si (M+H)⁺: m/z = 637,4. Encontrado: 637,3.

Paso 4: Di-terc-butilo (4-((3R, 4R, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)imidodicarbonato

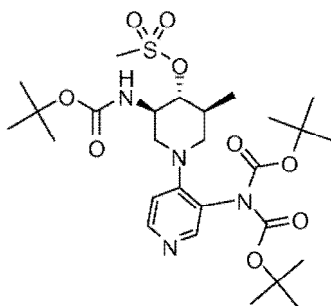
[0628]



[0629] A una solución de di-*terc*-butilo [4-((3R,4R,5S)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-4-[[*terc*-butilo(dimetilo)sililo]oxi]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo]imidodicarbonato (1,01 g, 1,58 mmol) en THF (7,9 ml) a temperatura ambiente 1,0 M tetra-*n*-fluoruro de butilamonio en THF (1,66 ml, 1,66 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando aparato CombiFlash® (0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo (771 mg, 93%). LCMS calc. para C₂₆H₄₃N₄O₇ (M+H)⁺: m/z = 523,3. Encontrado: 523,2.

Paso 5: (3R, 4R, 5S)-1-[3-(bis(terc-butoxicarbonilo)amino)piridina-4-ilo]-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilopiperidina-4-ilo metanosulfonato

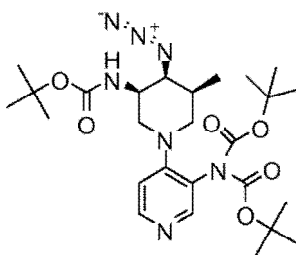
[0630]



[0631] A una solución de di-*terc*-butilo (4-((3R,4R,5S)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)imidodicarbonato (500 mg, 0,957 mmol) en DCM (4,5 ml), trietilamina (0,227 ml, 1,63 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,096 ml, 1,24 mmol). La solución tapado se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac., se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un polvo de color amarillo claro (574 mg, 100%). LCMS calc. para C₂₇H₄₅N₄O₉S (M+H)⁺: m/z = 601,3. Encontrado: 601,2.

Paso 6: Di-terc-butilo (4-((3R, 4S, 5S)-4-azido-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)imidodicarbonato

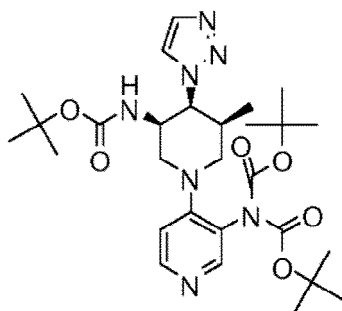
[0632]



5
10
15 **[0633]** A una solución de (3*R*,4*R*,5*S*)-1-[3-[bis(*tert*-butoxicarbonilo)amino]piridina-4-ilo]-3-[[*tert*-
butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-4-ilo metanosulfonato (0,57 g, 0,96 mmol) en DMF (5,0 ml), azida de sodio
(0,31 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 h y después se dejó enfriar. A continuación,
la solución se repartió entre EtOAc y agua. Las capas eran capa orgánica separada se lavó con Na₂CO₃ ac. y
20 salmuera, después se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo (0,52 g,
99%). LCMS calc. para C₂₆H₄₂N₇O₆ (M+H)⁺: m/z = 548,3. Encontrado: 548,4.

*Paso 7: Di-*tert*-butilo {4-[(3*R*, 4*S*, 5*S*)-3-[[*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-
ilo]piridina-3-ilo} *tert*butilo*

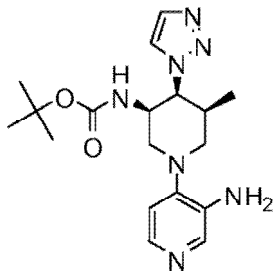
25 **[0634]**



30
35
40 **[0635]** Una solución de di-*tert*-butilo (4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-4-azido-3-[[*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]
piridina-3-ilo)imidodicarbonato (0,37 g, 0,67 mmol) en éster etenilo de ácido acético (5,50 ml, 59,7 mmol) en un
matraz cerrado herméticamente se calentó a 115°C durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró a presión
reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando un aparato CombiFlash® (50 a 100% de
45 EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo (81 mg, 21%). LCMS calc. para C₂₈H₄₄N₇O₆ (M+H)⁺: m/z =
574,3. Encontrado: 574,4.

*Paso 8: *tert*-butilo ((3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina 3-ilo]carbamato*

50 **[0636]**

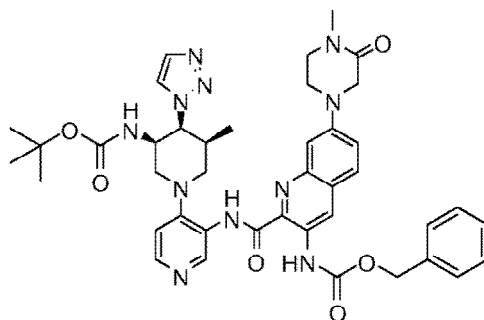


55
60
65 **[0637]** Para di-*tert*-butilo {4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-[[*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1 *H*- 1,2,3 triazol-1-ilo)piperidina-
1-ilo]piridina-3-ilo}imidodicarbonato (77 mg, 0,13 mmol), 4,0 M HCl en dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol) se añadió.

Después de 1 h, los disolventes volátiles se eliminaron a presión reducida y después el residuo (sal de HCl) se secó a alto vacío durante 20 min. El residuo se disolvió en DCM (0,9 ml) a 0°C y DIPEA (0,35 ml, 2,0 mmol) y 1-[(*tert*-butoxicarbonilo)oxi]pirrolidina-2,5-diona (28,9 mg, 0,134 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min., después se inactivó con NaHCO₃ ac. y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron, después se concentraron a presión reducida para dar un residuo amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando un aparato CombiFlash® (0 a 25% MeOH en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo de color amarillo claro (36 mg, 72%). LCMS calc. para C₁₈H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 374,2. Encontrado: 374,2.

Paso 9: *Bencilo* [2-[(4-[(3*R*, 4*S*, 5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0638]



[0639] A una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (12,2 mg, 0,028 mmol), *tert* butilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (10,0 mg, 0,027 mmol), HATU (33 mg, 0,087 mmol), en DMF (0,29 ml), se añadió DIPEA (0,018 ml, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH y H₂O, se filtró y el filtrado se purificó por LCMS preparativa (XBridge™ columna C18, eluyendo con un gradiente de MeCN/agua que contenía 0,1% de NH₄OH, a un caudal de 60 ml/min.) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo brillante (12 mg, 57%). LCMS calc. para C₄₁H₄₈N₁₁O₆ (M+H)⁺: m/z = 790,4. Encontrado: 790,3.

Paso 10: 3-Amino-N-{4-[(3*R*, 4*S*, 5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(oxopiperazina-1-ilo)-3-4-metiloquinolina-2-carboxamida

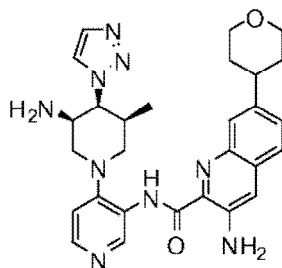
[0640] Una solución de *bencilo* [2-[(4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (12,0 mg, 0,015 mmol) en MeOH (1,0 ml) se hidrogenó en presencia de paladio al 10% sobre carbono (6,0 mg) bajo un balón de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un carbamato de *bencilo* intermedio desprotegido. El intermedio se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,15 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se diluyó con MeOH y NH₄OH, se filtró. El filtrado se purificó por LCMS preparativa (XBridge™ columna C18, 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 amarillo (5,1 mg, 60%). LCMS calc. para C₂₈H₃₄N₁₁O₂ (M+H)⁺: m/z = 556,3. Encontrado: 556,3.

Ejemplo 53

3-Amino-N-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0641]

5

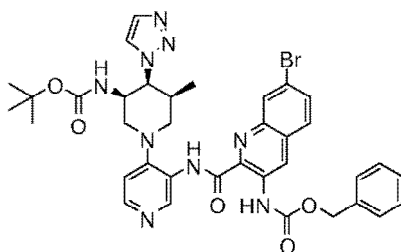


10

15 *Paso 1. Bencilo 7-bromo-2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato*

[0642]

20



25

30

35 **[0643]** A una mezcla de 3-[(benciloxi)carbonilo]amino-7-bromoquinolina-2-carboxílico (47 mg, 0,12 mmol), *terc*-butilo [(3R,4S,5S)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (40 mg, 0,11 mmol), y HATU (100 mg, 0,27 mmol), en DMF (0,4 ml), se añadió DIPEA (0,056 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando un aparato CombiFlash® (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un polvo de color amarillo claro (109 mg). LCMS calc. para C₃₆H₃₉BrN₉O₅ (M+H)⁺: m/z = 756,2, Encontrado: 756,3.

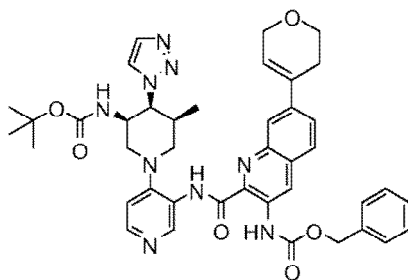
35

40 *Paso 2. Bencilo 2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]-7-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato*

40

[0644]

45



50

55

60 **[0645]** Un tubo a presión se cargó con Bencilo 7-bromo-2-[(4-[(3R,4S,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo 4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)amino]carbonilo]quinolina-3-ilo]carbamato (15 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (8,4 mg, 0,04 mmol), 1,4-dioxano (0,3 ml), agua (0,04 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-pirano (6,3 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min., A continuación, diciclohexilo(2',4',6'-triisopropilo-bifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (1,6 mg, 0,002 mmol) se añadió. El tubo de presión se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 30 min y después se dejó enfriar. Después, la mezcla se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm Columna OBD™, 30x10 mm, 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 de color amarillo claro (4 mg, 27%). LCMS calc. para C₄₁H₄₆N₉O₆ (M+H)⁺: m/z = 760,4. Encontrado: 760,5.

65

Paso 3. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

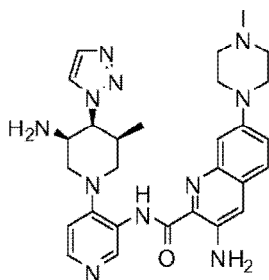
5 **[0646]** A una solución de bencilo [2-[[{4-[(3R,4S,5S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)Piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}amino]carbonilo]-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (4,0 mg, 0,005 mmol) en MeOH (0,3 ml) y THF (0,3 ml) 10% de Pd sobre carbono (2 mg) se añadió. La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto intermedio. El intermedio se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,053 ml, 0,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y NH₄OH se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm Columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1 % NH₄OH) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (1,8 mg, 65%). LCMS calc. para C₂₈H₃₄N₉O₂ (M+H)⁺: m/z = 528,3. Encontrado: 528,3.

Ejemplo 54

20 **3-Amino-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida**

[0647]

25



30

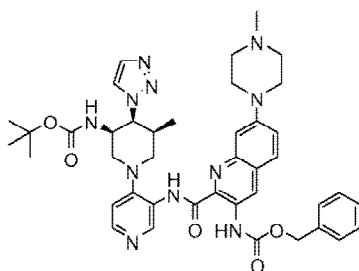
35

Paso 1. Bencilo [2-[[{4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo -4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}amino]carbonilo]-7-4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0648]

40

45



50

55 **[0649]** A una mezcla de 3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ácido carboxílico (9,9 mg, 0,024 mmol), *tert*-butilo [(3R,4S,5S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (8,0 mg, 0,021 mmol), y HATU (26 mg, 0,069 mmol), en DMF (0,23 ml) y THF (0,5 ml), DIPEA (0,014 ml, 0,083 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH y H₂O, se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm Columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH para dar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo brillante (8,0 mg, 48%) LCMS calculada para C₄₁H₅₀N₁₁O₅ (M+H)⁺: m/z = 776,4 encontrado: 776,3.

60

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida

65

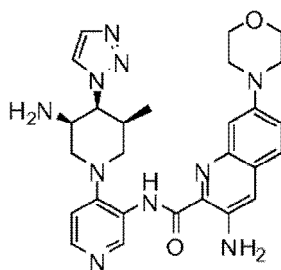
[0650] A una solución de Bencilo [2-[[{4-[(3R,4S,5S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)

Pip eridina-1-ilo]piridina-3-ilo}amino)carbonilo]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (8,0 se añadió mg, 0,01 mmol) en MeOH (0,4 ml) y THF (0,4 ml), Pd al 10% sobre carbono (4 mg). La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto intermedio. El intermedio se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 30 min., después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y NH₄OH, se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (3,0 mg, 54%). LCMS calc. para C₂₈H₃₆N₁₁O (M+H)⁺: m/z = 542,3. Encontrado: 542,3.

Ejemplo 55

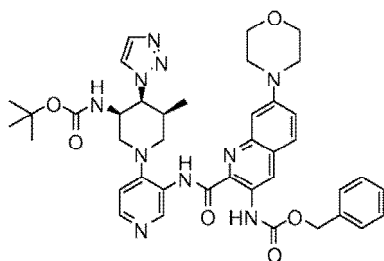
3-Amino-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

[0651]



Paso 1. Bencilo {2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo}carbamato

[0652]



[0653] A una mezcla de ácido 3-[(benciloxi)carbonilo]amino]-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxílico (9,6 mg, 0,024 mmol), *terc*-butilo [(3R,4S,5S)-1-(3-aminopiridina-4-ilo)-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-3-ilo]carbamato (8,0 mg, 0,021 mmol), y HATU (26 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,23 ml), DIPEA (0,014 ml, 0,083 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH y H₂O, después se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 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 de color amarillo brillante (5,4 mg, 33%). LCMS calc. para C₄₀H₄₇N₁₀O₆ (M+H)⁺: m/z = 763,4. Encontrado: 763,3.

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida

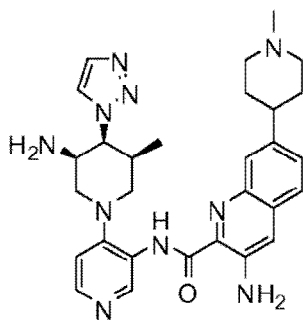
[0654] A una solución de bencilo {2-[(4-[(3R,4S,5S)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-morfolina-4-ilquinolina-3-ilo}carbamato (5,4 mg, 0,007 mmol) en MeOH se añadió (0,27 ml) y THF (0,14 ml) 10% de Pd sobre carbono (2,8 mg). La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto intermedio. El intermedio se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,0701 ml, 0,28 mmol), se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min. después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y NH₄OH, se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 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 amarillo (2,4 mg, 64%). LCMS calc. para C₂₇H₃₃N₁₀O₂ (M+H)⁺: m/z = 529,3. Encontrado: 529,3.

Ejemplo 56

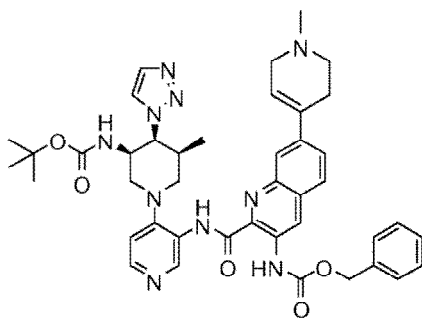
3-Amino-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-piperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

[0655]



Paso 1. Bencilo [2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato

[0656]



[0657] Un tubo a presión se cargó con Bencilo {7-bromo-2-[(4-[(3R,4S,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]quinolina-3-ilo}carbamato (15 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (8,4 mg, 0,034 mmol), 1,4-dioxano (0,3 ml), agua (0,04 ml) y 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6,6 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min, a continuación, dioxolano (2',4',6'-trisisopropilo-bifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (1,6 mg, 0,002 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 90°C durante 30 min., después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla bruta se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 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 de color amarillo claro (4,7 mg, 33%). LCMS calc. para C₄₂H₄₉N₁₀O₅ (M+H)⁺: m/z = 773,4. Encontrado: 773,4.

Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-piperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida

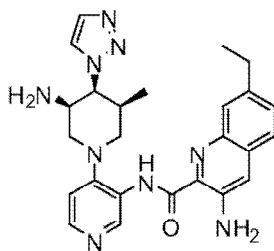
[0658] A una solución de bencilo [2-[(4-[(3R,4S,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-3-ilo]carbamato (4,7 mg, 0,006 mmol) en MeOH (0,24 ml) y THF (0,24 ml), se añadió Pd al 10% sobre carbono (2,4 mg). La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un producto intermedio. El intermedio se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,061 ml, 0,24 mmol) y se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con MeOH y NH₄OH, se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 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 amarillo (2,0 mg, 61%). LCMS calc. para C₂₉H₃₇N₁₀O (M+H)⁺: m/z = 541,3. Encontrado: 541,3.

Ejemplo 57

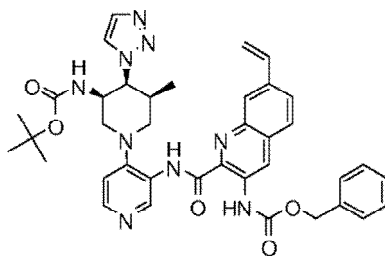
3-Amino-N-{4-[(3R,4S,5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0659]



Paso 1. Bencilo {2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-viniloquinolina-3-ilo}carbamato

[0660]



[0661] Un tubo de presión cargado con bencilo {7-bromo-2-[(4-[(3R,4S,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]quinolina-3-ilo}carbamato (15 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (8,4 mg, 0,04 mmol), 1,4-dioxano (0,26 ml), agua (0,042 ml) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-vinilo-1,3,2-dioxaborolano (5,5 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min, a continuación, diciclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenilo-2-ilo)fosfina-(2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (1,6 mg, 0,002 mmol) se añadió. El tubo de presión se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 30 min. después se dejó enfriar. La mezcla bruta se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 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 de color amarillo claro (5,2 mg, 37%). LCMS calc. para C₃₈H₄₂N₉O₅ (M+H)⁺: m/z = 704,3. Encontrado: 704,3.

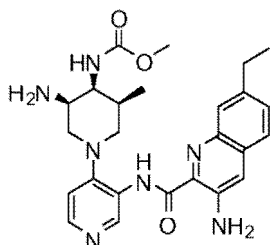
Paso 2. 3-Amino-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-amino-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida

[0662] A una solución de bencilo {2-[(4-[(3R,4S,5S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-5-metilo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo]amino)carbonilo]-7-viniloquinolina-3-ilo}carbamato (5,2 mg, 0,007 mmol) en MeOH (0,29 ml) y THF (0,29 ml) se añadió una mezcla de paladio (2,9 mg) (10% de Pd sobre carbono). La mezcla de reacción se desoxigenó bajo presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar un producto intermedio. El intermedio se trató con 4,0 M HCl en dioxano (0,074 ml, 0,30 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y NH₄OH, se filtró y se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% NH₄OH) para dar el producto deseado como polvo de color amarillo (2,3 mg, 66%). LCMS calc. para C₂₅H₃₀N₉O (M+H)⁺: m/z = 472,3. Encontrado: 472,3.

Ejemplo 58

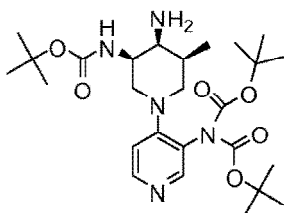
Metilo [(3R,4S,5S)-3-amino-1-(3-[[[3-Amino-7-etilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato

[0663]



Paso 1. Di-*tert*-butilo (4-[(3R, 4S, 5S)-4-amino-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)imidodicarbonato

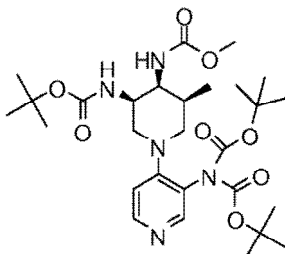
[0664]



[0665] A una solución de di-*tert*-butilo (4-[(3R,4S,5S)-4-amino-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)imidodicarbonato (1,337 g, 2,441 mmol) en THF (20 ml), agua (1,00 ml, 55,5 mmol) se añadió, seguido por trimetilfosfina (383 mg, 5,03 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 15 h. después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo como un sólido espumoso blanco (1,336 g, 105%). LCMS calc. para C₂₆H₄₄N₅O₆ (M+H)⁺: m/z = 522,3. Encontrado: 522,3.

Paso 2. Di-*tert*-butilo (4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-4-[(metoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina 3-ilo)imidodicarbonato

[0666]



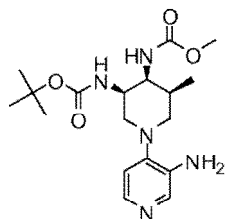
[0667] A una solución de di-*tert*-butilo (4-[(3R,4S,5S)-4-amino-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo)imidodicarbonato (1,27 g, 2,43 mmol) en DCM (50,0 ml) a 0°C, DIPEA (983 mg, 7,60 mmol) se añadió seguido de una solución de cloroformiato de metilo (244 mg, 2,59 mmol) en DCM (10 ml). La solución se agitó a 0°C durante 30 min., luego a temperatura ambiente durante 30 min., Después la reacción se inactivó con 1,0 M de Na₂CO₃ ac. en agua (75,0 ml, 75,0 mmol). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo en bruto como un sólido espumoso amarillo (1,545 g, 109%). El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS calc. para $C_{28}H_{46}N_5O_8$ (M+H)⁺: m/z = 580,3. Encontrado: 580,3.

Paso 4. *terc-Butilo metilo [(3R, 4S, 5S)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato*

5 [0668]

10



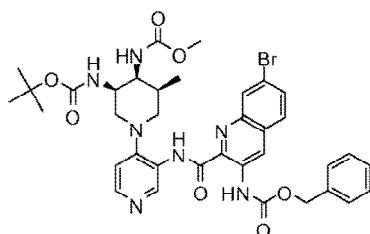
15

[0669] Una mezcla de di-*terc*-butilo (4-((3R,4S,5S)-3-((*terc*-butoxicarbonilo)amino)-4-((metoxicarbonilo)amino)-5-metilo-piperidina-1-ilo)piridina-3-ilo)imidodicarbonato (1,41 g, 2,43 mmol) y 4,0 M HCl en dioxano (40,0 ml, 1.60E2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido se secó a alto vacío durante 10 min. Se añadió DCM (25,0 ml) al residuo, seguido de DIPEA (1,94 g, 15,0 mmol) y 1-((*terc*-butoxicarbonilo)oxi)pirrolidina-2,5-diona (579 mg, 2,69 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada. Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 g, eluyendo con EtOAc al 100%, luego 10% de MeOH en DCM con 1% de Et_3N) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido espumoso amarillo (701 mg, 76 %). LCMS calc. para $C_{18}H_{30}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 380,2. Encontrado: 380,3.

Paso 5. *terc-Butilo metilo [(3R, 4S, 5S)-1-(3-((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-bromoquinolina-2-ilo)carbonilo)amino]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato*

30 [0670]

35



40

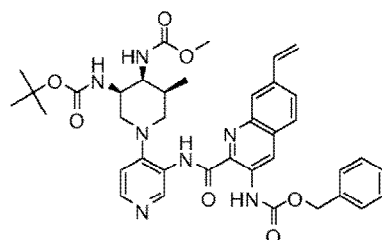
[0671] A una mezcla de 3-((benciloxi)carbonilo)amino-7-bromoquinolina-2-ácido carboxílico (360 mg, 0,897 mmol), *terc*-butilo metilo [(3R,4S,5S) 1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato (303 mg, 0,799 mmol) y HATU (914,8 mg, 2,406 mmol) en DMF (5,0 ml), DIPEA (539 se añadió mg, 4,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g, EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite viscoso de color rojo (1,120 g, 184%). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calc. para $C_{36}H_{41}BrN_7O_7$ (M+H)⁺: m/z = 762,2. Encontrado: 762,3.

50

Paso 6. *terc-Butilo metilo [(3R, 4S, 5S)-1-(3-((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-viniloquinolina-2-ilo)carbonilo)amino]piridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato*

55 [0672]

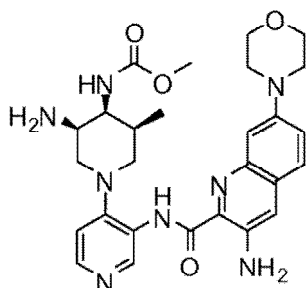
60



65

Paso 2. Metilo [(3R, 4S, 5S)-3-amino-1-(3-[[3-Amino-7-morfolina-4-ilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato

[0678]

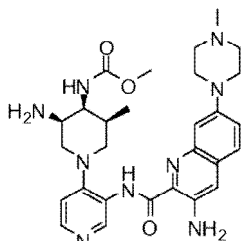


[0679] A una solución de *tert*-butilo metilo [(3R,4S,5S)-1-(3-[[3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-morfolina-4-ilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato (30 mg, 0,039 mmol) en MeOH (2,0 ml) y THF (1,0 ml), 10% de Pd sobre carbono se añadió a través de un globo. La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 90 min. Luego se filtró la mezcla y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 μm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el título compuesto como un polvo amarillo (11 mg, 52%). LCMS calc. para C₂₇H₃₅N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 535,3. Encontrado: 535,4.

Ejemplo 60

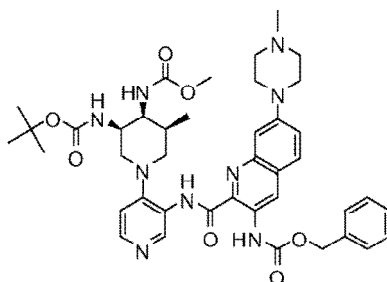
Metilo {(3R,4S,5S)-3-amino-1-[3-[[3-Amino-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-4-IL-5-metilpiperidina}carbamato

[0680]



Paso 1. *tert*-Butilo metilo {(3R, 4S, 5S)-1-[3-[[3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino}piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diilo}biscarbamato

[0681]



[0682] A una mezcla de ácido 3-[[benciloxi]carbonilo]amino]-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxílico (68 mg, 0,16 mmol), *tert*-butilo metilo [(3R,4S,5S)-1-(3-Aminopiridina-4-ilo)-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato (62 mg, 0,16 mmol) y HATU (190 mg, 0,500 mmol) en 2 ml de DMF, DIPEA (180 μL, 1,03 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó por LCMS preparativa (pH = 10

método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto de subtítulo como un sólido amarillo (62,4 mg, 49%). LCMS calc. para C₄₁H₅₂N₉O₇ (M+H)⁺: m/z = 782,4. Encontrado: 782,4.

5 **Paso 2. Metilo{(3R, 4S, 5S)-3-amino-1-[3-(((4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino-7-3-amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo}carbamato**

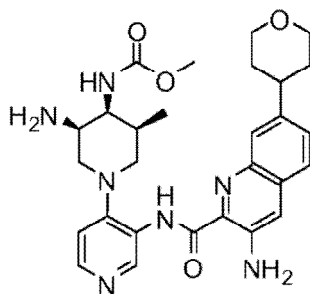
10 **[0683]** A una solución de *tert*-butilo metilo {(3R,4S,5S)-1-[3-(((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diilo}biscarbamato (62 mg, 0,080 mmol) en MeOH (3,0 ml), 10% de Pd sobre se añadió carbón (15 mg). La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo el balón de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el título compuesto como un polvo amarillo (29 mg, 65%). LCMS calc. para C₂₈H₃₈N₉O₃ (M+H)⁺: m/z = 548,3. Encontrado: 548,4.

Ejemplo 61

20 **Metilo {(3R,4S,5S)-3-amino-1-[3-((3-Amino-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo)amino)piridina-4-ilo]-4-IL-5-metilpiperidina}carbamato**

25 **[0684]**

30

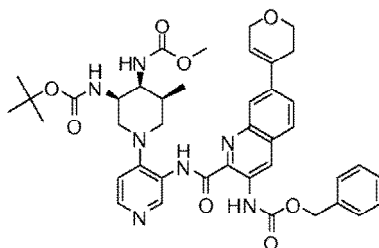


35

40 **Paso 1. Metilo *tert*-butilo {(3R, 4S, 5S)-1-[3-(((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo] carbonilo)amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diilo}biscarbamato**

45 **[0685]**

50



55

60 **[0686]** Se cargó un vial con 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-pirano (104 mg, 0,493 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-bifenilo-2-ilo)fosfina - (2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (35 mg, 0,045 mmol), y K₃PO₄ (180 mg, 0,849 mmol). El vial se selló con un tabique y se purgó con nitrógeno tres veces). Una solución de *tert*-butilo metilo [(3R,4S,5S)-1-(3-(((3-((benciloxi)carbonilo)amino)-7-bromoquinolina-2-ilo]carbonilo)amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diil}biscarbamato (200 mg, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió, seguido de agua desoxigenada (0,50 ml, 28 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto de subtítulo como un sólido amarillo (63,0 mg, 31%). LCMS calc. para C₄₁H₄₈N₇O₈ (M+H)⁺: m/z = 766,4. Encontrado:

766,4.

Paso 2. Metilo {(3R, 4S, 5S)-3-amino-1-[3-({[3-Amino-7-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-4-IL-5-metilpiperidina}carbamato

5 **[0687]** A una solución de *tert*-butilo metilo {(3R,4S,5S)-1-[3-({[3-((benciloxi)carbonilo]amino)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diilo}biscarbamato (63 mg, 0,082 mmol) en MeOH (2,0 ml) y THF (1,0 ml), Pd al 10% sobre carbono (16 mg) se añadió. La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 20 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el título compuesto como un polvo amarillo (26 mg, 58%). LCMS calc. para C₂₈H₃₆N₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 534,3. Encontrado: 534,4.

Ejemplo 62

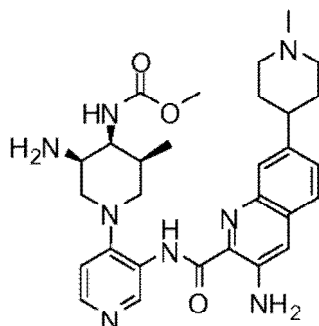
20 **Metilo {(3R,4S,5S)-3-amino-1-[3-({[3-Amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-4-ilo-5-metilpiperidina}carbamato**

25 **[0688]**

25

30

35



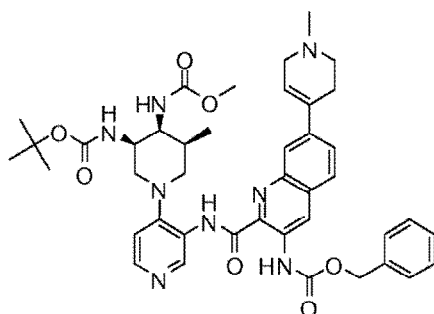
40 Paso 1. *tert*-butilo metilo {(3R, 4S, 5S)-1-[3-({[3-((benciloxi)carbonilo]amino)-7-(1-metilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diilo}biscarbamato

45 **[0689]**

45

50

55



60

65

[0690] Se cargó un vial con 1-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (107 mg, 0,477 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-trisisopropilo-bifenilo-2-ilo)fosfina - (2'-aminobifenilo-2-ilo)(cloro)paladio (1:1) (36 mg, 0,046 mmol), y K₃PO₄ (175 mg, 0,824 mmol). El vial se selló con un tabique y se purgó con nitrógeno tres veces. Una solución de *tert*-butilo metilo [(3R,4S,5S)-1-[3-({[3-((benciloxi)carbonilo]amino)-7-bromoquinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diil]biscarbamato (200 mg, 0,262 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió, seguido de agua desoxigenada (0,50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. La

mezcla se purificó por LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el compuesto de subtítulo como un sólido amarillo (40 mg, 19%). LCMS calc. para C₄₂H₅₁N₈O₇ (M+H)⁺: m/z = 779,4. Encontrado: 779,4.

5 *Paso 2. Metilo* *{(3R, 4S, 5S)-3-amino-1-[3-({[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-4-IL-5-metilpiperidina}carbamato*

10 **[0691]** A una solución de terc butilo metilo {(3R,4S,5S)-1-[3-({[3-((benciloxi)carbonilo]amino)-7-(1-metilo- 1,2,3,6-Tetrahidropiridina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo}amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-3,4-diilo}biscarbamato (40 mg, 0,051 mmol) en MeOH (3,0 ml), Pd al 10% sobre carbono (9 mg). La mezcla de reacción se desoxigenó a presión reducida y se introdujo hidrógeno a través de un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml), y se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (pH = 10 método; XBridge™ preparativa C18 5 µm columna OBD™, 30x10 mm, 60 mL/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,1% de NH₄OH) para dar el título compuesto como un polvo amarillo (18 mg, 66%). LCMS calc. para C₂₉H₃₉N₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 547,3. Encontrado: 547,4.

20 Ejemplo A. Ensayos enzimáticos Pim

25 **[0692]** Ensayos de quinasa Pim-1 y Pim-3- Las reacciones de 20 µL se realizaron placas de poliestireno en blanco de 384 pocillos con 0,8 µL de compuesto/DMSO en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 5 mM de mgCl₂, 0,01% de BSA, 5 mM DTT), que contiene 0,05 µM de sustrato de péptido BAD marcado con biotina (AnaSpec 62269), 1 mM ATP, y 2,5 pM (Pim-1, Invitrogen PV3503) o 1,25 pM (Pim-3, Millipore 14-738) enzima durante 1 hora a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL de tope (150 mM Tris, pH = 7,5, 150 mM NaCl, 75 mM EDTA, 0,01% de Tween-20, 0,3% de BSA,) suplementado con anticuerpo (Cell Signaling 9291) de Fosfo-Bad (Ser112) diluido 666 veces, y perlas donantes de estreptavidina (PerkinElmer 6760002) junto con perlas aceptoras de Proteína-A (PerkinElmer 6760137) a 15 µg/ml cada uno. La suplementación del tampón de parada con perlas y detener las reacciones se realizaron bajo luz reducida. Antes de las reacciones de parada, el tope con perlas se preincubó durante 1 h en la oscuridad a temperatura ambiente. Después de parar las reacciones, las placas se incubaron durante 1 h en la oscuridad a temperatura ambiente antes de lectura en un lector de placas Pherastar FS (BMG Labtech) bajo luz reducida.

35 **[0693]** Ensayo de quinasa Pim-2- reacciones 20 µL se realizaron en 3 84 placas blancas de poliestireno con 0,8 µL compuesto/DMSO en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 5 mM de mgCl₂, 0,01% de BSA, DTT 5 mM), que contiene 0,05 µM de sustrato de péptido CREBtido marcado con fluoresceína (Invitrogen PV3508), 1 mM ATP, y 1 nM de enzima (Invitrogen PV3649) durante 2 horas a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 µL TR-FRET Dilution Buffer (Invitrogen PV3574) con 30 mM de EDTA y 1,5 nM de anticuerpo LanthaScreen Tb-CREB pSer133 (Invitrogen PV3566). Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un lector de placas Pherastar FS (BMG Labtech).

45 **[0694]** Los compuestos de la invención que tiene un CI₅₀ de 2 µM o menos cuando se prueban para la actividad de quinasa Pim bajo las condiciones de ensayo descritas anteriormente se consideran activos.

[0695] Aunque los ensayos anteriores in vitro se llevaron a cabo en los compuestos 1 mM de ATP también pueden ser evaluados en cuanto a potencia y actividad in vitro contra dianas Pim utilizando condiciones K_m, donde la concentración de ATP se establece en el valor K_m y el ensayo es más sensible a la actividad de inhibición de PIM.

50 Ejemplo B. Ensayos celulares Pim

55 **[0696]** Uno o más compuestos de la invención se ensayaron para la actividad inhibidora de Pim de acuerdo con al menos uno de los siguientes ensayos celulares. Los compuestos de la invención que tienen un CI₅₀ de 10 µM o menos cuando se prueban para la actividad quinasa Pim bajo las condiciones de ensayo celular descritas más adelante se considerarían activos.

Ensayos de proliferación celulares Pim

60 **[0697]** Las células KG-1A se compran de ATCC (Manassas, VA) y las células KMS.12.BM se compran a NIBIO, banco de células JCRB (Tokio, Japón) y se mantuvieron en los medios de cultivo recomendados, RPMI, 10% de FBS y IMDM 20% de FBS (Mediatech, Manassas, VA), respectivamente. Para medir la actividad anti-proliferación de los compuestos de ensayo, las dos líneas celulares se cultivan en placas con medio de cultivo (2x10³ células/pocillo/en 200 µL) en unión ultra baja de poliestireno de 96 pocillos (Costar,) en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones de compuestos de ensayo. Después de 4 días, [³H]-timidina, 1 µCi/10 µL/pocillo (PerkinElmer, Boston, MA) se añade a continuación en medio de cultivo para el cultivo de células para 16 h adicionales antes de que la radiactividad incorporada se separa por filtración con un recolector de placas Packard

Micro con agua a través de placas de filtro GF/B prehumedecidas con PEI al 0,3% (Packard Bioscience/PerkinElmer, Boston, MA). La placa se mide por recuento de centelleo líquido con un TopCount (PerkinElmer). La determinación CI_{50} se realiza mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

5

Ensayos de señalización Pim pBAD

[0698] Las células KG-1A se compran de ATCC (Manassas, VA) y las células KMS.12.BM se compran a NIBIO, banco de células JCRB (Tokio, Japón) y se mantuvieron en los medios de cultivo recomendados, RPMI, 10% de FBS y IMDM 20% de FBS (Mediatech, Manassas, VA), respectivamente. Para medir la actividad inhibitora de pBAD de los compuestos, las dos líneas celulares se cultivan en placas con medio de cultivo (1×10^6 /pocillo/100 μ L de KG1a y 4×10^5 células/pocillo/en 100 μ L para KMS12BM) en placas de polipropileno de fondo en V de 96 pocillos (matriz, Thermo Fisher, EE.UU.) y se incubaron 30 min. a 37°C para normalizar la señalización celular de la manipulación. Los compuestos de ensayo se añaden en un intervalo de concentración apropiado y se incubaron adicionalmente durante 2,5 h para las células KMS.12.BM y 4 h para las células KG1-A. Las placas se centrifugaron a 2000 RPM durante 10 min. y los sobrenadantes se aspiraron. 100 μ L de tampón de lisis con inhibidores de proteasa (Cell Signaling Technologies, Danver, MA, Sigma, St Louis MO, EMD, EE.UU.) se añadió a los gránulos, mezclados bien y establecidos en hielo durante 30 min. Los lisados se congelan durante la noche a -80°C. Para medir la actividad pBAD, se utiliza un kit ELISA de Señalización Celular (ruta de señalización de células de exploración de fósforo pBAD ELISA). 50 μ L del lisado se prueba por el protocolo ELISA y el análisis de datos se realiza por software en un lector de placas SpectrMax5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La determinación CI_{50} se realiza mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición frente al log de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

[0699] Los datos obtenidos para los compuestos ejemplares, obtenidos utilizando los métodos descritos en el Ejemplo A, se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Ensayo enzimático de datos Pim

30

Ejemplo	Pim1 CI_{50} (nM)	Pim2 CI_{50} (nM)	Pim3 CI_{50} (nM)
1	+	++	+
2	+	++	+
3	+	++	+
4	+	+++	+
5	+	+	+
6	>40	>2000†	>40
7	+	+	+
8	>40	>2000	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	++	+
12	+	++	+
13	+	++	+
14	+	++	+

50

55

60

65

ES 2 649 156 T3

(continuación)

Ejemplo	Pim1 Cl_{50} (nM)	Pim2 Cl_{50} (nM)	Pim3 Cl_{50} (nM)	
5	15	+	++	+
	16	+	++	+
	17	+	>2000	+
	18	+	++	+
	19	+	>2000	+
10	20	+	>2000	+
	21	+	++	+
	22 isómero 1	>40	>2000 [‡]	>40
15	22 isómero 2	+	>2000	+
	23	+	++	+
	24	+	++	+
	25	+		+
20	26	+		+
	27	+		+
	28	+	+	+
	29	+	+	+
	30	+	+	+
25	31	>40	>2000	+
	32	+	>2000	+
	33	+	++	+
	34	+	+	+
30	35	+	++	+
	36	+	+	+
	37	+	++	+
	38	+	+	+
	39	+	+	+
35	40	+	+	+
	41	+	+	+
	42	+	+	+
	43	+	+	+
	44	+	+	+
40	45	+	++	+
	46	+	++	+
	47	+	++	+
	48	+	+	+
45	49	+	++	+
	50	+	++	+
	51	+	+++	+
	52	+	>2000	+
	53	+	+++	+
50	54	+	>2000	+
	55	+	>2000	+
	56	+	+++	+
	57	+	++	+
	58	+	++	+
55	59	+	+++	+
	60	+	+++	+
	61	+	++	+
	62	+	+++	+
60	1000 nM < Cl_{50} ≤ 10000nM: +++; 100 nM < Cl_{50} ≤ 1000 nM: ++; Cl_{50} ≤ 100 nM: + † Compuesto era activo (Cl_{50} < 100 nM) como un inhibidor de Pim2 en un ensayo análogo al Ejemplo A realizado bajo condiciones K_m ATP en lugar de a una concentración de 1 mM de ATP.			
65	‡ Compuesto era activo (100 nM < Cl_{50} ≤ 1000 nM) como un inhibidor de Pim2 en un ensayo análogo al del Ejemplo A realizado bajo condiciones K_m ATP en lugar de a una concentración de 1 mM de ATP.			

[0700] Diversas modificaciones de la invención, además de los descritos en este documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

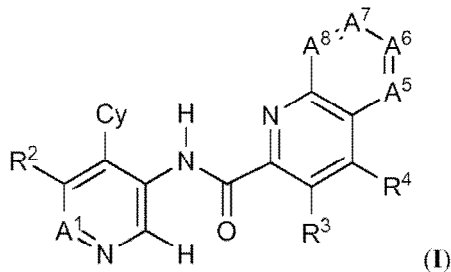
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- Cy es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido o sustituido o heterocicloalquilo de 4-10 miembros sustituido o no sustituido, en donde los átomos del anillo del heterocicloalquilo consisten en átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, en el que el C₃₋₇ cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido de 4-10 miembros de formación de Cy está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy1}, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1Rd1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1Rd1}, NR^{c1Rd1}, NR^{c1C(O)Rb1}, NR^{c1C(O)NRc1Rd1}, NR^{c1C(O)ORa1}, C(=NR^{e1})NR^{c1Rd1}, NR^{c1C(=NR^{e1})NRc1Rd1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1Rd1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1S(O)₂Rb1} y S(O)₂NR^{c1Rd1}, en el que cada R^{Cy1} se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, R^{Cy2}, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1Rd1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1Rd1}, NR^{c1Rd1}, NR^{c1C(O)Rb1}, NR^{c1C(O)NRc1Rd1}, NR^{c1C(O)ORa1}, C(=NR^{e1})NR^{c1Rd1}, NR^{c1C(=NR^{e1})NRc1Rd1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1Rd1}, S(O)₂R^{b1}, NR^{c1S(O)₂Rb1} y S(O)₂NR^{c1Rd1}, y en el que cada R^{Cy2} es independientemente C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C₃₋₇ cicloalquilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno de que es independientemente no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1Rd1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1Rd1}, NR^{c1Rd1}, NR^{c1C(O)Rb1}, NR^{c1C(O)NRc1Rd1}, NR^{c1C(O)ORa1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1Rd1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1Rd1}; A 1 es N o CR¹;
- R¹ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2Rd2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2Rd2}, NR^{c2Rd2}, NR^{c2C(O)Rb2}, NR^{c2C(O)NRc2Rd2}, NR^{c2C(O)ORa2}, C(=NR^{e2})NR^{c2Rd2}, NR^{c2C(=NR^{e2})NRc2Rd2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2Rd2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2S(O)₂Rb2} o S(O)₂NR^{c2Rd2}; y R² es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2Rd2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2Rd2}, NR^{c2Rd2}, NR^{c2C(O)Rb2}, NR^{c2C(O)NRc2Rd2}, NR^{c2C(O)ORa2}, C(=NR^{e2})NR^{c2Rd2}, NR^{c2C(=NR^{e2})NRc2Rd2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2Rd2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2S(O)₂Rb2} o S(O)₂NR^{c2Rd2}; o A¹ y R² en combinación, junto con el átomo de carbono al que R² está unido, forman un anillo carbocíclico insaturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 miembros o anillo heterocíclico que contiene 3 a 7 átomos de carbono en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo, cada uno seleccionado independientemente de N, o y S, donde el anillo formado por la combinación de A¹ y R² es no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2Rd2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2Rd2}, NR^{c2Rd2}, NR^{c2C(O)Rb2}, NR^{c2C(O)NRc2Rd2}, NR^{c2C(O)ORa2} y oxo;
- R³ es H, halógeno o NH₂;
- R⁴ es H o halógeno;
- A⁵ es N o CR⁵;
- A⁶ es N o CR⁶;
- A⁷ es N o CR⁷;
- A⁸ es N o CR⁸;
- a condición de que 0, 1 o 2 de A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ son N;
- R⁵ es H o halógeno;
- R⁶ es H o halógeno;
- R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, Cy⁷, -L⁷-Cy⁷, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3Rd3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3Rd3}, NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(O)Rb3}, NR^{c3C(O)NRc3Rd3}, NR^{c3C(O)ORa3}, C(=NR^{e3})NR^{c3Rd3}, NR^{c3C(=NR^{e3})NRc3Rd3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3Rd3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3S(O)₂Rb3} o S(O)₂NR^{c3Rd3}, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo o C₂₋₆ alquinilo R forman O₇ son cada uno independientemente no sustituido o sub-stituted con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo,

C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

Cy^7 está no sustituido o sustituido C_{6-10} arilo, no sustituido o sustituido heteroarilo de 5-10 miembros, no sustituido o sustituido C_{3-6} cicloalquilo o no sustituido o sustituido de 4-7 miembros, heterocicloalquilo, en el que el sustituido C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, C_{3-6} cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-7 formando Cy^7 está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, R^{Cy7} , C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

Cy^7 está no sustituido o sustituido C_{6-10} arilo, no sustituido o sustituido heteroarilo de 5-10 miembros, C_{3-6} cicloalquilo o no sustituido o sustituido de 4-7 miembros, heterocicloalquilo, en el que cada R^{Cy7} es C_{1-6} alquilo, cada uno de los cuales es independientemente no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 subconstituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

L^7 está no sustituido C_{1-6} alqueno o C_{1-6} alquino sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, OH, O (C_{1-6} alquilo), NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquilo) y $N(C_{1-6}$ alquilo)₂;

R^8 es H, halógeno, CN o C_{1-6} alquilo;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} se seleccionan cada uno independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo, en el que dicho C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se seleccionan cada uno independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo, en el que dicho C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se seleccionan cada uno independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo, en el que dicho C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

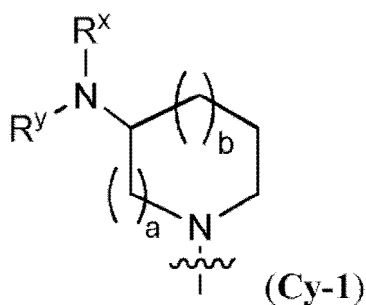
R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} se seleccionan cada uno independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, arilo, C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo, en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-3} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, $NH(C_{1-6}$ alquilo), $N(C_{1-6}$ alquilo)₂, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi;

- o R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;
- 5 R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y 4-10 miembros heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo formando R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} y R^{d5} están cada uno
- 10 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;
- o R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;
- 15 R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo y 4-10 miembros heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo formando R^{a6}, R^{b6}, R^{c6} y R^{d6} están cada uno
- 20 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;
- o R^{c6} y R^{d6} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están ambos unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros o grupo heteroarilo de 5 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, NH(C₁₋₆ alquilo), N(C₁₋₆ alquilo)₂, halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi; y
- 25 R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5} y R^{e6} son cada uno, independientemente, H, CN o NO₂.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido o sustituido.
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 35 a) Cy es heterocicloalquilo de 4-10 miembros no sustituido o sustituido; o
b) Cy es heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido o sustituido.
4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 40 a) Cy es heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, los átomos de anillo de los cuales consiste de átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S; o
b) Cy es heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, los átomos de anillo de los cuales consisten en átomos de carbono y 1 o 2 átomos de nitrógeno; o
c) Cy es heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, los átomos de anillo de los cuales consisten en átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno; o
- 45 d) Cy es un anillo de pirrolidina, piperidina o azepano no sustituido o sustituido.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que un átomo de nitrógeno de Cy forma el enlace entre Cy y el resto de la molécula.
- 50 6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es un anillo de piperidina-1-ilo sustituido al menos por un grupo de amino en la posición 3.
7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 55 a) la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy es (S) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una mayor prioridad 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 de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una prioridad de Cahn-Ingold-Prelog más alto que el átomo de carbono en la posición 4; o
- 60 b) la configuración del átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy es (R) cuando el átomo de carbono en la posición 2 del anillo de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una mayor prioridad 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 de piperidina-1-ilo formando Cy tiene una prioridad de Cahn-Ingold-Prelog más alto que el átomo de carbono en la posición 4.
- 65 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:-

- a) Cy está no sustituido; o
- b) Cy está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes; o
- c) Cy está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de 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}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; o
- d) Cy está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, OR^{a1} y NR^{c1}R^{d1}; o
- e) Cy está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, OH y NH₂; o
- f) Cy está sustituido con 1 sustituyente.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Cy es un grupo de la siguiente fórmula (Cy-1):

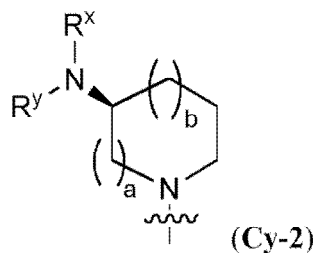


donde:

- R_x es H, C₁₋₆ alquilo o OC(O)C₁₋₆ alquilo;
- R_y es H o C₁₋₆ alquilo;
- a es 1 ó 2;
- b es 0, 1 o 2; y
- la suma de a y b es 1, 2 o 3.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- a) Cy es un grupo de la siguiente fórmula (Cy-2):



- en el que R_x, R_y, a y b son como se definen en la reivindicación 9; y/o
- b) R_x es H; y/o
- c) R_y es H; y/o
- d) a es 1; y/o
- e) b es 1.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es N.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ es CR¹.

13. El compuesto de la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

- 5 a) R¹ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} o S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; o
- 5 b) R¹ es H, halógeno o C₁₋₆ alquilo; o
- c) R¹ es H o C₁₋₆ alquilo; o
- d) R¹ es H; o
- e) R¹ es metilo o etilo.
- 10 **14.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 15 a) R² es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2} o S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; o
- 15 b) R² es H, halógeno, CN, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi; o
- c) R² es H, F, CN, metilo, etilo, metoxi o etoxi; o
- d) R² es H.
- 20 **15.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A¹ y R² en combinación, junto con el átomo de carbono al que R² está unido, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico insaturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene de 3 a 7 átomos de anillo de carbono y 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo, seleccionados cada uno independientemente de N, O y S; en el que el anillo formado por la combinación de A¹ y R² está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, OC(O)R^{a2} y oxo.
- 25 **16.** El compuesto de la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 30 a) A¹ es CR¹, y R¹ y R² en combinación forman un C₃₋₅ alquileo que está no sustituido o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, OC(O)R^{a2} y oxo; o
- 30 b) A¹ es CR¹, y R¹ y R² en combinación forman un C₃₋₅ alquileo que está insustituido o sustituido por OR^{a2}; o
- c) A¹ es CR¹, y R¹ y R² en combinación forman un C₃₋₅ alquileo que está no sustituido o sustituido por OH.
- 35 **17.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 40 a) R³ es NH₂; o
- b) R³ es H; o
- 40 c) R³ es halógeno; o
- d) R³ es F.
- 18.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- 45 a) R⁴ es H; o
- b) R⁴ es halógeno; o
- c) R⁴ es F.
- 50 **19.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁵ es N.
- 20.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁵ es CR⁵.
- 55 **21.** El compuesto de la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- a) R⁵ es H; o
- b) R⁵ es halógeno; o
- 60 c) R⁵ es F.
- 22.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁶ es N.
- 65 **23.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁶ es CR⁶.

24. El compuesto de la reivindicación 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- R⁶ es H; o
 - R⁶ es halógeno; o
 - R⁶ es F.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁷ es N.
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁷ es CR⁷.
27. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} o S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o C₂₋₆ alquino formando R⁷ son cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o
 - R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o C₂₋₆ alquino, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno o C₂₋₆ alquino formando alquino R⁷ son cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, CN, OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3} y NR^{c3}C(O)R^{b3}; o
 - R⁷ es H, halógeno o C₁₋₆ alquilo, en el que dicho C₁₋₆ formando alquilo R⁷ está no sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3} y NR^{c3}C(O)R^{b3}; o
 - R⁷ es H, halógeno o C₁₋₆ alquilo, en el que dicho C₁₋₆ alquilo formando R⁷ está no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, NR^{c3}R^{d3} y NR^{c3}C(O)R^{b3}; o
 - R⁷ es H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, (C₁₋₆ alqueno)-CN, (C₁₋₆ alqueno)-OH, (C₁₋₆ alqueno)-O(C₁₋₆ alquilo) o (C₁₋₆ alqueno)-NR^{c3}R^{d3}; o
 - R⁷ es H, halógeno, metilo, etilo, isopropilo, CH₂CN, CH(OH)CH₃, C(OH)(CH₃)₂, CFCH₃ o CH₂N(CH₃)₂.
28. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es Cy⁷.
29. El compuesto de la reivindicación 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es -L⁷-Cy⁷.
30. El compuesto de la reivindicación 28 o 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-
- Cy⁷ está no sustituido C₆₋₁₀ arilo o C₆₋₁₀ arilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o
 - Cy⁷ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o
 - Cy⁷ es fenilo no sustituido; o
 - Cy⁷ es fenilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o
 - Cy⁷ es 2,6-difluorfenilo, 2-carbamylfenilo, 2-carbamilo-6-fluorfenilo, 2-cianofenilo, 2-ciano-6-fluorfenilo no sustituido; o
 - Cy⁷ es heteroarilo no sustituido de 5-10 miembros o heteroarilo sustituido de 5-10 miembros con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o
 - Cy⁷ es pirazolilo sustituido o pirazolilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes C₁₋₆ alquilo; o
 - Cy⁷ es 1-metilo-1H-pirazol-3-ilo; o
 - Cy⁷ es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido o C₃₋₇ cicloalquilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes cada uno de

forma independiente seleccionados de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o

5 j) Cy⁷ es C₃₋₇ cicloalquilo no sustituido; o

k) Cy⁷ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros no sustituido o heterocicloalquilo de 4-7 miembros sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, 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}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; o

10 l) Cy⁷ es heterocicloalquilo no sustituido de 4-7 miembros; o

m) Cy⁷ es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo o tetrahidropiraniilo; o

n) Cy⁷ es morfolina-4-ilo, piperidina-4-ilo, pirrolidina-1-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

15 **31.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

a) L⁷ es C₁₋₆ alqueno no sustituido; o

b) L⁷ es CH₂; o

20 c) L⁷ es C₁₋₆ alqueno sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CN, OH, O(C₁₋₆ alquilo), NH₂, NH(C₁₋₆ alquilo) y N(C₁₋₆ alquilo)₂; o

d) L⁷ es C₁₋₆ alqueno sustituido con 1 sustituyente seleccionado de CN, OH, O(C₁₋₆ alquilo), NH₂, NH(C₁₋₆ alquilo) y N(C₁₋₆ alquilo)₂ o 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F y Cl; o

e) L⁷ es -CH(OH)-.

25 **32.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁸ es N.

30 **33.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A⁸ es CR⁸.

34. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:-

a) R⁸ es H; o

35 b) R⁸ es halógeno; o

c) R⁸ ISF; o

d) R⁸ es CN.

40 **35.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde 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}, R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, R^{d5}, R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, y R^{d6} se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁₋₆ alquilo.

45 **36.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, R^{e5} y R^{e6} son H.

37. El compuesto de la reivindicación 1:-

a) seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

50 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-piperidina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2,6-difluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)quinolina-2-carboxamida;
55 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-cianofenilo)quinolina-2-carboxamida;
3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)fenilo]-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-ciano-6-fluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)-6-fluorofenilo]-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-
carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-isopropilquinolina-2-carboxamida;
60 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-bromoquinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-6-fluoroquinolina-2-carboxamida;
65 3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida;
3-amino-N-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[hidroxi(fenilo)metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-fluoroetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(pirrolidina-1-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[(dimetilamino)metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(morfolina-4-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida; y
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-(3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-(4-(3-aminopiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo)-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida; y
 3-amino-*N*-{4-[3-aminopiperidina-1-ilo]-5-cianopiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida; o

b) seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-piperidina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2,6-difluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-7*H*-pirazol-5-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-cianofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)fenilo]-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-ciano-6-fluorofenilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-7-[2-(aminocarbonilo)-6-fluorofenilo]-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-isopropilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-bromoquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(cianometilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-6-fluoroquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-etilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-hidroxi-1-metiletilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[hidroxi(fenilo)metilo]quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-fluoroetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(pirrolidina-1-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-[(dimetilamino)metilo] ide quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(morfolina-4-ilmetilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-(3-aminociclohexilo)piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-(4-(3-aminopiperidina-1-ilo)-2,3-dihidrofuro[2,3-*b*]piridina-5-ilo)-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etoxi-1,8-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilo-1,6-naftiridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-metilpiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-6-metoxipiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida; y
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*)-3-aminopiperidina-1-ilo]-5-cianopiridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida; o

c) seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 5 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 10 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 15 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 20 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 25 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-4-[3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 30 3-amino-*N*-4-[3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 35 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilopiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etilquinolina-2-carboxamida;
 metilo [3-amino-1-(3-[[3-amino-7-etilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato;
 40 metilo [3-amino-1-(3-[[3-amino-7-morfolina-4-ilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilopiperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo {3-amino-1-[3-[[3-amino-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilopiperidina-4-ilo]carbamato;
 45 metilo {3-amino-1-[3-[[3-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato; y
 metilo {3-amino-1-[3-[[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino]piridina-4-ilo]-5-metilopiperidina-4-ilo]carbamato; o

50 d) seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 55 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-ilquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 60 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 65 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;

- 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 5 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 10 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 15 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(2-oxopiperidina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 20 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxo-morfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(3-oxomorfolina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piridina-3-ilo}-7-(4-metilo-3-oxopiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 25 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 30 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-iloquinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-5-metilo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-etiloquinolina-2-carboxamida;
 35 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[[3-amino-7-etilquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilo-piperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[[3-amino-7-morfolina-4-iloquinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato;
 40 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[[3-amino-7-(4-metilpiperazina-1-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato;
 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[[3-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato; y
 metilo [(3*R*,4*S*,5*S*)-3-amino-1-(3-[[3-amino-7-(1-metilpiperidina-4-ilo)quinolina-2-ilo]carbonilo]amino)piridina-4-ilo]-5-metilpiperidina-4-ilo]carbamato.
 45
- 38.** Un compuesto de la reivindicación 1, que es 3-amino-*N*-{4-[(3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-(1-metilo-piperidina-4-ilo)quinolina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 39.** Un compuesto de la reivindicación 1, que es 3-amino-*N*-{4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-amino-4-hidroxi-5-metilpiperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-7-morfolina-4-iloquinolina-2-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40.** 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.
- 41.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 42.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 43.** Un método para inhibir enzima Pim1, Pim2 o Pim3 in vitro comprende poner en contacto la enzima con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 44.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección que está asociada con un nivel elevado de expresión o actividad de al menos uno de Pim1, Pim2 y Pim3.

45. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de cáncer.

5 **46.** El compuesto o sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso según la reivindicación 45, en el que:-

a) el cáncer es un cáncer en el que la expresión o actividad de al menos uno de Pim1, Pim2 y Pim3 se regula por incremento; y/o

b) el cáncer es un cáncer en el que se activa un oncogén; y/o

10 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

15 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 pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de la cabeza o el cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, linfoma, leucemia, leucemia aguda limfoblástica, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, linfoma de células B grandes difusas, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple.

20 **47.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:-

a) un método de tratamiento de un trastorno mieloproliferativo; o

25 b) un método de tratamiento de un trastorno mieloproliferativo, en el que el trastorno mieloproliferativo es policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mielógena crónica, mielofibrosis, mielofibrosis primaria, mielofibrosis con metaplasia mioide, vera post-policitemia/mielofibrosis trombocitemia esencial, mielofibrosis trombocitemia post-esencial o vera mielofibrosis post policitemia.

30 **48.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en:-

a) un método para tratar un trastorno inmune; o

b) un método para tratar un trastorno inmunitario, en el que el trastorno inmune es una enfermedad autoinmune; o

35 c) un método para tratar un trastorno inmunitario, en el que el trastorno inmune es la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia, alergia a los alimentos, asma, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal o colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, diverticulosis, enfermedad de Grave, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, vasculitis, tiroiditis autoinmune, dermatitis, psoriasis, esclerodermia, esclerosis sistémica, vitiligo, enfermedad injerto contra huésped, síndrome de Sjogren, glomerulonefritis o diabetes mellitus de tipo I.

40 **49.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la aterosclerosis.

45 **50.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para reducir la angiogénesis o metástasis tumoral.

50

55

60

65