

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 540**

51 Int. Cl.:

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2020** **PCT/IB2020/057602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2021** **WO21028854**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2020** **E 20757967 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** **EP 4013755**

54 Título: **Piperidinil-metil-purinaminas como inhibidores de NSD2 y antineoplásicos**

30 Prioridad:

14.08.2019 WO PCT/CN2019/100542

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.06.2025

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

DENG, HAIBING;
LIU, JINBIAO;
OYANG, COUNDE;
WANG, CE;
XIAO, QITAO;
XUN, GUOLIANG y
ZENG, HAIQIANG

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 3 023 540 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).

Piperidinil-metil-purinaminas como inhibidores de NSD2 y antineoplásicos

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de PCT/CN2019/100542, presentada el 14 de agosto de 2019.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos, composiciones y métodos para inhibir la proteína nuclear 2 que contiene el dominio SET (NSD2).

Antecedentes de la invención

La proteína 2 de dominio SET de unión al receptor nuclear (NSD2), que también se conoce como candidato 1 del síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHSC1) o dominio SET del mieloma múltiple (MMSET) es un modificador epigenético, y se cree que tiene un papel impulsor en la oncogénesis. Tanto la sobreexpresión de NSD2 como las mutaciones puntuales que aumentan su actividad catalítica se asocian con diversos cánceres humanos. (Coussens et ál., J. Biol. Chem. 293, 13750-13654 (2018).

NSD2 se desregula con la translocación de t(4;14)(p16.3;q32.3) en aproximadamente el 15 % de los casos de mieloma múltiple (MM). El aumento de la expresión de NSD2 en las estirpes celulares t(4;14)+ MM se asocia con el aumento en el nivel de H3K36me2 y con la disminución recíproca del nivel de H3K27me3. Tal correlación indica que hay una relación causal entre la actividad de la histona metiltransferasa (HMT) de NSD2 y el oncogén del MM.

Se ha demostrado la expresión elevada de la proteína NSD2 en diferentes tipos de cánceres humanos, inclusive el de vejiga, el encefálico, el gastrointestinal, el carcinoma broncopulmonar, el de hígado, el de ovario, el de piel, el de útero, el de mama, el de próstata y el glioblastoma. (Coussens et ál., supra; Ezponda et ál., Oncogene 32:2882-2890 (2013)). Cabe destacar que NSD2 se encuentra entre los genes con mayor frecuencia de mutación en los genomas de cánceres en niños. Se identificó la variante del dominio SET de NSD2, E1099K, tanto en tumores de leucemia linfoblástica aguda como en estirpes celulares con aumento de H3K36me2 que carecen de la translocación t(4;14). Los resultados de la secuenciación de >1000 genomas de cáncer en niños, que representan 21 cánceres diferentes, revelaron la presencia de la variante E1099K en el 14% de la leucemia linfoblástica aguda (ALL, por su sigla en inglés) que contenía t(12;21) ETV6 -RUNX1. NSD2 es también uno de los genes mutados más frecuentes que se encuentran en los tumores del linfoma de células del manto, en los que se observan las variantes E1099K y T1150A. También se informó la presencia de la variante E1099K en la leucemia linfocítica crónica (CLL, por su sigla en inglés), en el carcinoma broncopulmonar y en el cáncer de estómago. (Coussens et ál., supra). En general, la regulación por aumento de NSD2 se asocia con una gran malignidad del tumor y con un mal pronóstico. (Ezponda et ál., supra).

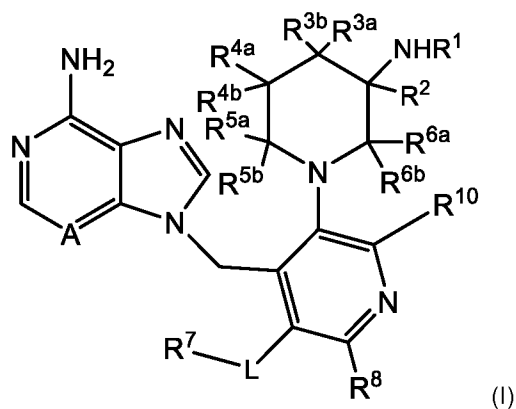
NSD2 es una diana prometedora para el tratamiento contra el cáncer y sigue existiendo la necesidad de inhibidores selectivos de NSD2.

Compendio de la invención

Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben NSD2; y composiciones y métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por NSD2.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde:

A es N o CR⁹ en donde R⁹ es hidrógeno o halo;

L es un enlace o alquileo C₁₋₄;

R¹ es H; o

R¹ y R² junto con NH forman un heterociclilo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N, O y S como miembros del anillo; en donde dicho heterociclilo de 5-8 miembros se encuentra sustituido o no sustituido con un sustituyente oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquileo C₁₋₆, -hidroxihaloalquileo C₁₋₆, -alcoxiC₁₋₆alquileo C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆ alquileo C₁₋₆ o -cicloalcoxi C₃₋₈(alquilo C₁₋₆);

(ii) ciano; -cianoalquileo C₁₋₆, -alquiltio C₁₋₆alquilo C₁₋₆; -alqueno C₂₋₆, -haloalqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -alquilo C₁₋₄ alquilo SOC₁₋₄; -alquilo C₁₋₄ SO₂alquilo C₁₋₄; -SO₂R⁸ o -C(alquilo C₁₋₄)=N-O(alquilo C₁₋₄);

(iii) -alquilcarbonilloc₁₋₄; -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR¹⁰; o -C(=O)-(CR^aR^b)_qR¹¹; en donde R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido de forma independiente con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

(iv) -(CR^aR^b)_p-C(=O)-NR¹²R¹³ en donde R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ o un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; o R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; en donde dicho anillo heterociclilo de 5-6 miembros se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C₁₋₄;

(v) heterociclilalquilo C₀₋₆ de 5-6 miembros o heterociclil(haloalquilo C₁₋₄) de 5-6 miembros en donde cada uno de dichos radicales heterociclilo se encuentra sustituido o no sustituido con oxo; y

(vi) heteroarilalquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros o heteroaril(haloalquilo C₁₋₄) de 5-9 miembros, en donde cada uno de dichos radicales heteroarilo se encuentra sustituido o no sustituido con -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,

-hidroxialquileo C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, halo, hidroxi, ciano, oxido, -aminocarbonilalquilo C₀₋₆, -alquilaminocarbonilo C₁₋₄alquilo C₀₋₆, -dialquilaminocarbonilo C₁₋₄alquilloc₀₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₇;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} son de forma independiente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo,

-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquileo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆alquilenoc₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆ alquileo C₁₋₆, -hidroxihaloalquileo C₁₋₆, arilo, -C(=O)-OR¹⁴ o -(CR^aR^b)_s-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶; o

R^{3a} y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} o R^{6a} y R^{6b} forman un sustituyente oxo;

R⁷ es H, -alcoxi C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄; o heterociclilo de 3-8 miembros, que se encuentra sustituido o no sustituido con halo;

ES 3 023 540 T3

R⁸ es cicloalquilo C₃₋₈ (alquilo C₀₋₆); heterociclicalquilo C₀₋₆ de 4-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos que se seleccionan de N, O y S; arilo o heteroarilalquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros que comprende 1-3 heteroátomos que se seleccionan de N, O y S; en donde R⁸ se encuentra sustituido o no sustituido con 1-3 R¹⁷;

R¹⁷ es halo, hidroxilo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆,

-NR^aC(=O)C(RC)=C(RC)₂ o -(CR^aR^b)_t-NR^a-C(=O)-R¹⁸;

R^a, R^b, RC, R¹⁰, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es -alquilo C₁₋₄ o -haloalquilo C₁₋₄; y

p, q, r, s y t son independientemente 0-4.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de este, o una sal farmacéuticamente aceptable; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de Fórmula (I) o subfórmulas de este, o una sal farmacéuticamente aceptable; y una o más sustancias terapéuticamente activas.

Los compuestos de la invención, solos o combinados con una o más sustancias terapéuticamente activas, se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mediados por NSD2; y más particularmente en donde la enfermedad o afección se caracteriza por la sobreexpresión o la regulación por aumento no deseada de NSD2.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por NSD2.

Definiciones

A los efectos de interpretar la presente memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando sea necesario, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Como se usa en el presente documento, la expresión “-alquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene saturación, que tiene de uno a seis átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula con un enlace simple. El término “alquilo C₁₋₄” debe entenderse en consonancia. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo y 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo).

Como se usa en el presente documento, la expresión “-alqueno C₂₋₆” hace referencia a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a seis átomos de carbono, que se une al resto de la molécula con un enlace simple. El término “alqueno C₂₋₄” debe entenderse en consonancia. Los ejemplos de alqueno C₂₋₆ incluyen, de modo no taxativo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, pent-4-enilo y penta-1,4-dienilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “-alquino C₂₋₆” hace referencia a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, y que tiene de dos a seis átomos de carbono, que se une al resto de la molécula con un enlace simple. El término “alquino C₂₋₄” debe entenderse en consonancia. Los ejemplos de alquino C₂₋₆ incluyen, de modo no taxativo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, pent-4-inilo y penta-1,4-diinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “-alcoxi C₁₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₆ como se definió en general anteriormente. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆ incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y hexoxi.

Como se usa en el presente documento, el término “-alcoxi C₁₋₆ alqueno C₁₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -R_a-O-R_a donde cada R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede unirse a cualquier átomo de carbono en cualquier radical alquilo. Los ejemplos de alcoxi C₁₋₆alqueno C₁₋₆ incluyen, de modo no taxativo, metoxi-metilo, metoxi-etilo, etoxi-etilo, 1-etoxi-propilo y 2-metoxi-butilo.

ES 3 023 540 T3

Como se usa en el presente documento, el término “-alquilcarbonilo C₁₋₄” hace referencia a un radical de la fórmula -C(=O)-R_a donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “alquiltio -C₁₋₄alquilo C₁₋₄” hace referencia a un radical de la fórmula

-R_a-S-R_a donde cada R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “-hidroxialquilenos C₁₋₆” hace referencia a un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del radical alquilo C₁₋₆ se reemplaza con OH. Los ejemplos de hidroxialquilo C₁₋₆ incluyen, de modo no taxativo, etan-1-olilo, 2-metilpropan-1-olilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo y 5-hidroxipentilo.

Como se usa en el presente documento, el término “-aminocarbonilalquilo C₀₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula

-R_a-C(=O)-NH₂ en donde R_a es un enlace simple o un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “-alquilaminocarbonilo C₁₋₄alquilo C₀₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula

-R_{a1}-C(=O)-NH-R_{a2} donde R_{a1} es un enlace simple o un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente; y R_{a2} es un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “-dialquilaminocarbonilo C₁₋₄alquilo C₀₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -R_{a1}-C(=O)-N(R_{a2})-R_{a2} donde R_{a1} es un enlace simple o un radical alquilo C₁₋₆ tal como se definió anteriormente; y cada R_{a2} es un radical alquilo C₁₋₄ tal como se definió anteriormente, y puede ser igual o diferente.

Como se usa en el presente documento, el término “-cicloalquilo C₃₋₈alquilo C₀₋₆” hace referencia a un radical de hidrocarburo saturado monocíclico y estable que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de tres a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula con un enlace simple (es decir, cicloalquilo C₃₋₈) o mediante un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente. Los términos “cicloalquilo C₃₋₇” y “cicloalquilo C₃₋₇alquilo C₀₋₄” deben interpretarse en consecuencia. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈alquilo C₀₋₆ incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclopropilo-metilo, ciclobutilo, ciclobutilo-etilo, ciclopentilo, ciclopentilo-propilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente documento, el término “-cicloalcoxi -C₃₋₈alquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -R_a-OR_b en donde R_a es independientemente un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente y R_b es un cicloalquilo C₃₋₈ como se definió anteriormente. Los ejemplos de cicloalcoxi C₃₋₈alquilo C₁₋₆ incluyen, de modo no taxativo, ciclopropoximetilo y ciclobutoximetilo.

“Halo” hace referencia a bromo, cloro, flúor o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término “-haloalquilo C₁₋₆” hace referencia a un radical alquilo C₁₋₆, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de haloalquilo C₁₋₆ incluyen, de modo no taxativo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,3-dibromopropan-2-ilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1,4,4-trifluorobutan-2-ilo. El término “haloalquilo C₁₋₄” debe entenderse en consonancia.

Como se usa en el presente documento, el término “-haloalcoxi C₁₋₆alquilenos C₁₋₄” hace referencia a un radical de la fórmula -R_{a1}-O-R_{a2} en donde R_{a1} es un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente; y R_{a2} es un haloalquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente. Los ejemplos de haloalcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₄ incluyen de modo no taxativo (difluorometoxil)metilo, (2,2,2-trifluoroetoxil)metilo y (2,2-difluoroetoxil)metilo.

Como se usa en el presente documento, el término “-hidroxilhaloalquilenos C₁₋₆” hace referencia a un radical haloalquilo C₁₋₆, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Los ejemplos de hidroxilhaloalquilo C₁₋₆ incluyen de modo no taxativo, 2,2-difluoroetan-1-olilo; 2-fluoroetan-1-olilo; y 2,2,2-trifluoroetan-1-olilo.

Como se usa en el presente documento, el término “-cianoalquilenos C₁₋₆” hace referencia a un radical de la fórmula -R_a-CN, donde R_a es un radical alquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “-haloalquilenos C₂₋₆” hace referencia a un radical alquilenos C₂₋₆, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término “heterocíclico” o “heterocíclico” hacen referencia a un radical de anillo monocíclico no aromático y de 4-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan individualmente

ES 3 023 540 T3

de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclilo se puede unir mediante un átomo o heteroátomo de carbono. El término "heterociclilo de 5-6 miembros" debe interpretarse en consonancia. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, de modo no taxativo, azetidino, oxetanilo, pirrolinilo, pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo o morfolinilo o perhidroazepinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilalquilo C₀₋₆" hace referencia a un anillo heterociclilo como se definió anteriormente que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple o mediante un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" hace referencia a un radical de anillo monocíclico o fusionado, aromático y de 5-9 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan individualmente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo se puede unir mediante un átomo o heteroátomo de carbono. El término "heteroarilo de 5-6 miembros" debe interpretarse en consonancia. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros incluyen, de modo no taxativo, furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidilo o piridilo. Los ejemplos de heteroarilos fusionados incluyen, de modo no taxativo, heteroarilos de 9 miembros tales como benzofuranilo; 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo; benzo[d][1,3]dioxol-5-il; imidazo[1,2-a]piridinilo; pirazolo[1,5-a]piridineilo; 1H-indazolilo y 1H-benzo[d]-imidazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo C₀₋₆" hace referencia a un anillo heteroarilo como se definió anteriormente que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple o mediante un radical alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroaril(haloalquilo C₁₋₄)" hace referencia a un anillo heteroarilo como se definió anteriormente que se une al resto de la molécula mediante un haloalquilo C₁₋₄ como se definió anteriormente. Un ejemplo ilustrativo de un heteroaril(haloalquilo C₁₋₄) es fluoro(piridin-2-il)metilo.

"CI₅₀", como se usa en la presente, hace referencia a la concentración molar de un inhibidor o modulador que produce 50 % de inhibición.

"Derivados protegidos", como se usa en la presente, hace referencia a derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o pueden ser activos como inhibidores en sí mismos. Los ejemplos de grupos protegidos incluyen, de modo no taxativo, acetilo, tetrahidropirano, éter de metoximetilo, éter de β-metoxietoximetilo, *p*-metoxibencilo, éter de metiltiometilo, pivaloilo, éter de sililo, carbobenciloxi, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, *p*-metoxifenilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, acetales, cetales, acilales, ditianos, metilésteres, ésteres de bencilo, ésteres de *tert*-butilo y ésteres de sililo. Se puede encontrar una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, John Wiley y Sons, Inc. 1999.

La expresión "enfermedad o afección mediada por la proteína nuclear 2 que contiene el dominio SET (NSD2)" hace referencia a una enfermedad o afección que se regula directa o indirectamente con NSD2.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" hace referencia a mamíferos, primates (*por ejemplo*, seres humanos, hombres o mujeres), perros, conejos, cobayos, cerdos, ratas y ratones. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En aun otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utilizan en la presente, "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" hacen referencia a la reducción o la supresión de una afección, un síntoma, un trastorno o una enfermedad determinados, o a una reducción significativa en la actividad de referencia de un proceso o una actividad biológica.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia al alivio o la mejora de la enfermedad o el trastorno (es decir, que enlentece o detiene el avance de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos); o el alivio o la mejora de al menos un parámetro o biomarcador físico asociado con la enfermedad o el trastorno, inclusive aquellos que puede que el paciente no reconozca.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir", "que previene" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia al tratamiento profiláctico de la enfermedad o el trastorno; o el retraso del inicio o del avance de la enfermedad o del trastorno.

Como se usa en el presente documento, un sujeto "tiene necesidad" de un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológica o médicamente o en calidad de vida con dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad con eficacia terapéutica" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica

ES 3 023 540 T3

de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de la actividad de una proteína o de una enzima, o que mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, enlentecerá o retrasará la evolución de una enfermedad o prevendrá una enfermedad, etc.

Como se usa en el presente documento, la expresión “antineoplásico” o “sustancia contra el cáncer” hace referencia a un fármaco que es útil para tratar o controlar el crecimiento de las células cancerosas.

Como se usa en el presente documento, la expresión “antiinflamatorio” hace referencia a un fármaco que reduce la inflamación (eritema, hinchazón y/o dolor) en el cuerpo. Los antiinflamatorios bloquean ciertas sustancias en el cuerpo que causan inflamación.

Como se usa en el presente documento, la expresión “composición farmacéutica” hace referencia a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para su administración oral o parenteral.

Como se usa en el presente documento, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sustancia útil en la preparación o en el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, solventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, sustancias isotónicas, amortiguadores, emulsionantes, sustancias que retrasan la absorción, sales, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, desintegradores, lubricantes, humectantes, edulcorantes, saborizantes, tintes adecuados y combinaciones de estos, tal como sabrán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22^a Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pág. 1049-1070).

Como se usa en el presente documento, los términos “un”, “una”, “el/la” y términos similares en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se entenderán como que cubren el singular y el plural salvo que se indique algo diferente en la presente o se contradiga específicamente en el contexto.

Descripción de realizaciones preferidas

La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben NSD2; y composiciones y métodos para tratar o prevenir una afección mediada por NSD2.

En la presente se describen varias realizaciones enumeradas de la invención. Las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características específicas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

Realización 1. Un compuesto de la Fórmula (I), o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este; como se describió anteriormente.

Realización 2. Un compuesto de la Fórmula (I) según una Realización 1, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde A es N.

Realización 3. Un compuesto de la Fórmula (I) según una Realización 1 o 2, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde

R^{3a} es hidrógeno o halo; y R^{3b} es hidrógeno, halo, -hidroxilo, -alcoxi C₁₋₆ o ciano; o

R^{4a} es hidrógeno o halo; y R^{4b} es hidrógeno, halo, -alcoxi C₁₋₆alquileo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ o

-haloalquilo C₁₋₆; o

R^{5a} es hidrógeno y R^{5b} es hidrógeno o -alquilo C₁₋₆; o

R^{5a} y R^{5b} juntos forman un sustituyente oxo.

Realización 4. Un compuesto de la Fórmula (I) según cualquiera de las Realizaciones 1-3, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde

R^{6a} es hidrógeno o halo;

R^{6b} es hidrógeno, -haloalcoxi C₁₋₆ alquileo C₁₋₆, -hidroxialquileo C₁₋₆, -hidroxihaloalquileo C₁₋₆, carboxilo, fenilo o - (CR^aR^b)_t-C(O)-NR¹⁵R¹⁶;

R^a, R^b, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄; y

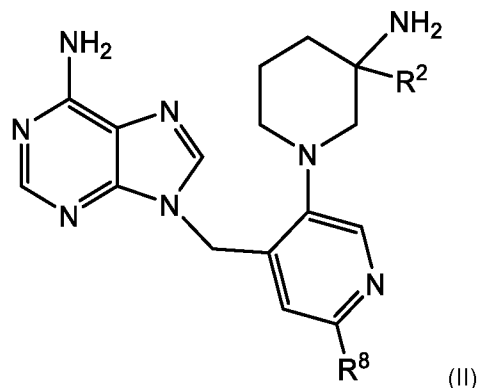
t es 0-1; o

R^{6a} y R^{6b} juntos forman un sustituyente oxo.

Realización 5. Un compuesto de la Fórmula (I) según cualquiera de las Realizaciones 1-4, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁷ es H, -alcoxi C₁₋₄ o halo.

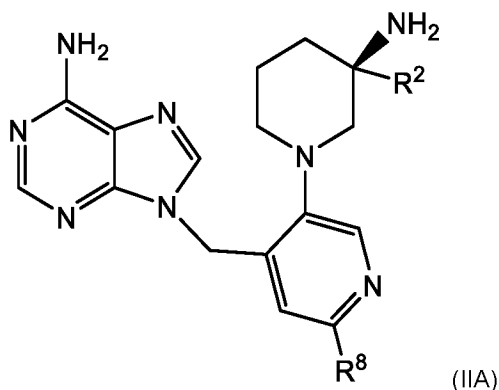
Realización 6. Un compuesto de la Fórmula (I) según cualquiera de las Realizaciones 1-5, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b} y R⁷ son hidrógeno.

Realización 7. Un compuesto de la Fórmula (I) según la Realización 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula (II):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 8. Un compuesto de la Fórmula (II) según la Realización 7, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIA):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 9. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-8, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R² es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -hidroxihaloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o -cicloalcoxi C₃₋₈ (alquilo C₁₋₆).

Realización 10. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-8, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R² es -alquilcarbonilo C₁₋₄;

-(CR^aR^b)_p-C(O)-OR¹⁰ en donde R¹⁰ es hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

-C(O)-(CR^aR^b)_q-R¹¹ en donde R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con -alquilo C₁₋₆ o -alcoxi C₁₋₆, o -(CR^aR^b)_i-C(O)-NR¹²R¹³; en donde

ES 3 023 540 T3

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ o un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; o

R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; en donde dicho anillo heterociclilo de 5-6 miembros se encuentra sustituido o no sustituido con -alquilo C₁₋₄; y

R^a, R^b y R¹¹ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄; y

p, q y r son independientemente 0-2.

Realización 11. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-8 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R² se selecciona del grupo:

piridin-2-ilo, (piridin-2-il)metilo o (piridin-2-il)etilo, en donde dicho piridin-2-ilo se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con 1-2 -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo,

-hidroxialquilenos C₁₋₄, ciano, -alcoxi C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₆alquilenos C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₄, halo o -cicloalquilo C₃₋₇;

tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilmetilo, oxazol-2-ilo, oxazol-2-ilmetilo, piridazin-3-ilo, piridazin-3-ilmetilo, pirazin-2-ilo, pirazin-2-ilmetilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-4-ilmetilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con -alquilo C₁₋₄ o halo;

1H-pirazol-3-ilo, (1H-pirazol-3-il)metilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, (1,2,3-triazol-4-ilo), isoxazol-3-ilo, cada uno se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con -alquilo C₁₋₄, halo o -cicloalquilo C₃₋₇;

1,4-dioxan-2-ilo;

piridin-2(1H)-onilo; y

piridin-1-oxido-2-ilo.

Realización 12. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-11 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es ciclopropilo; ciclobutilo; ciclohexilo o azetidinito.

Realización 13. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-11 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo; 1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo; benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo; imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo o pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilo.

Realización 14. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-13 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es piridilo, sustituido o no sustituido con 1-2 halo, -alquilo C₁₋₆ o -alcoxi C₁₋₆; 1H-indazol-5-ilo sustituido o no sustituido con 1-2 halo o -alquilo C₁₋₆; o 1H-benzo[d]-imidazol-6-ilo sustituido o no sustituido con -alquilo C₁₋₆.

Realización 15. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-13 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es fenilo sustituido con 1-3 R¹⁷;

R¹⁷ es halo, hidroxilo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆,

-NR^dC(O)CR^d=C(R^d)₂ o -(CR^aR^b)_t-NR^d-C(O)-R¹⁸;

R^a, R^b y R^d son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es -haloalquilo C₁₋₄; y

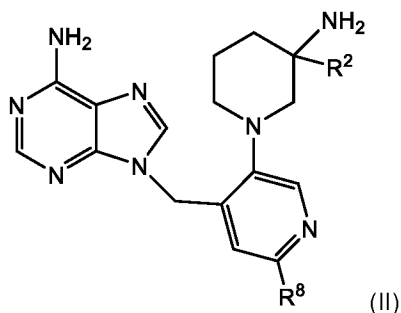
t es 0-1.

Realización 16. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-13 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es fenilo sustituido con 1-3 R¹⁷; y R¹⁷ es halo, hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ o

-haloalcoxi C₁₋₆.

ES 3 023 540 T3

Realización 17. Un compuesto de la fórmula (II):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

en donde:

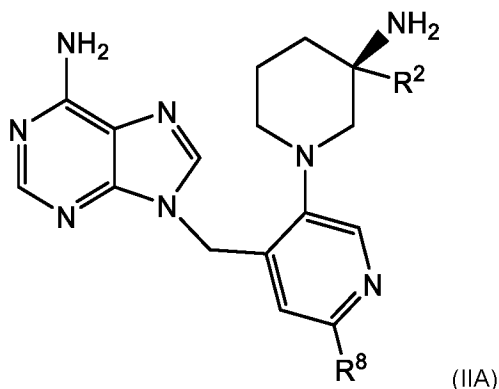
R^2 es hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -hidroxialquileo C_{1-6} , -hidroxihaloalquileo C_{1-6} ,

-alcoxi C_{1-6} alquileo C_{1-6} , -haloalcoxi C_{1-6} alquileo C_{1-6} o -cicloalcoxi C_{3-8} (alquilo C_{1-6});

R^8 es fenilo sustituido con 1-3 R^{17} ; y

R^{17} es halo, hidroxil, -alquilo C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} o -haloalcoxi C_{1-6} .

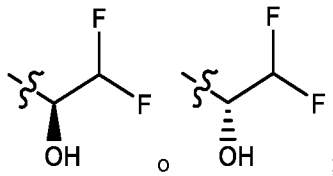
Realización 18. Un compuesto de la Fórmula (II) según la Realización 17, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIA):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 19. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-18 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 es hidrógeno; 2,2-difluoroetilo; 2-metil-propan-1-olilo; etan-1-olilo; 2,2-difluoroetan-1-olilo; 2-fluoroetan-1-olilo; 2,2,2-trifluoroetan-1-olilo; difluorometoxilo; o 2,2,2-trifluoroetoxilo.

Realización 20. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-18, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 es



Realización 21. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-20, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Tabla 2; o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

ES 3 023 540 T3

Realización 22. El compuesto según la Realización 21, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; y

1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;

o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 23. El compuesto según la Realización 22, en donde dicho compuesto se encuentra en la configuración (R), la configuración (S) o una mezcla de estos.

Realización 24. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 25. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 26. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 27. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 28. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

ES 3 023 540 T3

Realización 29. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 30. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 31. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 32. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 33. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 34. El compuesto según la Realización 1, en donde dicho compuesto es (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el compuesto es (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Realización 35. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-34 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Realización 36. Una combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-34 y una o más sustancias adicionales terapéuticamente activas.

Realización 37. La combinación según la Realización 36, en donde dicha una o más sustancias terapéuticamente activas son un antineoplásico, un analgésico, un antiinflamatorio o una combinación de estos.

Realización 38. Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-34 y opcionalmente combinado con una segunda sustancia terapéutica, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la proteína nuclear 2 que contiene el dominio SET (NSD)2.

Realización 39. El compuesto según la Realización 38, en donde dicha segunda sustancia terapéutica es un antineoplásico, un analgésico, un antiinflamatorio o una combinación de estos.

Realización 40. El uso de un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-34 y opcionalmente combinado con una segunda sustancia terapéutica, en la fabricación de un medicamento para una enfermedad o afección mediada por NSD2.

Realización 41. Un método para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína nuclear 2 que contiene el dominio SET (NSD)2, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-34 y opcionalmente combinado con una segunda sustancia terapéutica; con lo cual se trata dicha enfermedad o afección mediada por NSD2.

Realización 42. Un método para tratar una enfermedad o afección que se beneficiaría o se puede tratar con la inhibición de la proteína nuclear 2 que contiene el dominio SET (NSD)2, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1-34 y opcionalmente combinado con una segunda sustancia terapéutica; con lo cual se trata dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o se puede tratar con la inhibición de NSD2.

Realización 43. El método según la Realización 41 o 42, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2, o dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o que se puede tratar con la inhibición de NSD2, es el cáncer de mama,

ES 3 023 540 T3

el cáncer de cuello uterino, el cáncer de piel (particularmente el carcinoma epidermoide), el cáncer de ovario, cánceres gástricos, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas, el carcinoma broncopulmonar, el carcinoma hepatocelular, los cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas, los tumores de la vaina nerviosa, el osteosarcoma, el mieloma múltiple, el neuroblastoma, la leucemia (especialmente la leucemia linfoblástica aguda), el linfoma no Hodgkiniano (especialmente el linfoma de células del manto) o la hipertensión pulmonar.

Realización 44. El método según la Realización 41 o 42, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2, o dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o que se puede tratar con la inhibición de NSD2, es el carcinoma broncopulmonar.

Realización 45. El método según la Realización 44, en donde dicho carcinoma broncopulmonar es carcinoma broncopulmonar microcítico o no microcítico.

Realización 46. El método según la Realización 41 o 42, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2, o dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o que se puede tratar con la inhibición de NSD2, es la leucemia.

Realización 47. El método según la Realización 46, en donde dicha leucemia es la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML) o leucemia mielomonocítica crónica (CMML).

Realización 48. El método según la Realización 41 o 42, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2, o dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o que se puede tratar con la inhibición de NSD2, es el cáncer de piel.

Realización 49. El método según la Realización 48, en donde dicho cáncer de piel es melanoma, carcinoma de células basales o carcinoma epidermoide.

Realización 50. El método según la Realización 41 o 42, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2, o dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o que se puede tratar con la inhibición de NSD2, es el linfoma.

Realización 51. El método según la Realización 50, en donde dicho linfoma es linfoma de Hodgkin o linfoma no hodgkiniano.

Realización 52. El método según la Realización 50, en donde dicho linfoma es linfoma de células del manto o linfoma difuso de linfocitos B grandes.

Realización 53. El método según la Realización 41 o 42, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2, o dicha enfermedad o afección que se beneficiaría o que se puede tratar con la inhibición de NSD2, es el mieloma.

Realización 54. Un método según cualquiera de las Realizaciones 41-53, en donde dicho compuesto se administra por vía oral.

A menos que se especifique otra cosa, las expresiones "compuestos de la presente invención" o "compuesto de la presente invención" hacen referencia a los compuestos de la Fórmula (I), subfórmulas de este y ejemplos de compuestos, y sales de estos, así como todos los estereoisómeros (inclusive diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados con isótopos (inclusive sustituciones de deuterio), así como restos formados de manera inherente.

Según la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden presentarse en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, tal como mezclas de racematos y diastereoisómeros, según la cantidad de átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya todos dichos posibles estereoisómeros, inclusive las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas puras desde el punto de vista óptico. Los estereoisómeros activos desde el punto de vista óptico (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar con sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver mediante técnicas convencionales. Los sustituyentes en átomos con enlaces dobles insaturados se pueden encontrar, de ser posible, en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención se puede encontrar presente en una configuración racémica o enriquecida con enantiómeros, por ejemplo, la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-.

Por consiguiente, Como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención se puede encontrar en la forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo,

ES 3 023 540 T3

como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) considerablemente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de estos.

Cualquiera de las mezclas resultantes de estereoisómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en los isómeros ópticos o geométricos considerablemente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de compuestos de la presente invención se pueden resolver en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, *por ejemplo*, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, lo cual se obtiene con una base o un ácido activo desde el punto de vista óptico, y la liberación del compuesto básico o ácido activo desde el punto de vista óptico. En particular, un resto básico se puede emplear, por lo tanto, para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, *por ejemplo*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido activo desde el punto de vista óptico, por ejemplo, ácido tartárico, ácido tartárico dibenzoilo, ácido tartárico diacetilo, ácido tartáricodi-O,O'-p-toluilo, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o los intermedios racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, *por ejemplo*, cromatografía líquida a alta presión (HPLC) con un adsorbente quiral.

Se pretende también que cualquier fórmula que se proporcione en la presente represente las formas no marcadas así como las formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras que se ilustran con las fórmulas que se proporcionan en la presente, salvo que uno o más átomos se remplacen con un átomo que tenga una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, los isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de determinados isótopos, particularmente el deuterio (es decir, ^2H o D), puede generar determinadas ventajas terapéuticas debido a su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo, menores requisitos de dosis o mejor índice terapéutico o tolerabilidad. Se comprende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente del compuesto de la Fórmula (I) o subfórmulas de este. La concentración del deuterio se puede definir mediante un factor de enriquecimiento isotópico. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" significa el cociente entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación del 52,5 % de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Debe entenderse que la expresión "factor de enriquecimiento isotópico" se puede aplicar a cualquier isótopo de la misma forma que se describió para el deuterio.

Otros ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. Por consiguiente, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos antemencionados, inclusive, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que hay presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Esos compuestos con etiquetas isotópicas son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagenología, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), lo que incluye ensayos de distribución de sustrato o fármaco en los tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de la Fórmula (I) o subfórmulas de este se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales que conoce n los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos mediante el uso de un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en forma libre, como una sal de estos. Tal como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" hacen referencia a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen, en particular, "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a sales que conservan las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos de esta invención y que, normalmente, no resultan indeseables desde el punto de vista biológico u otro. En muchos casos, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido

malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

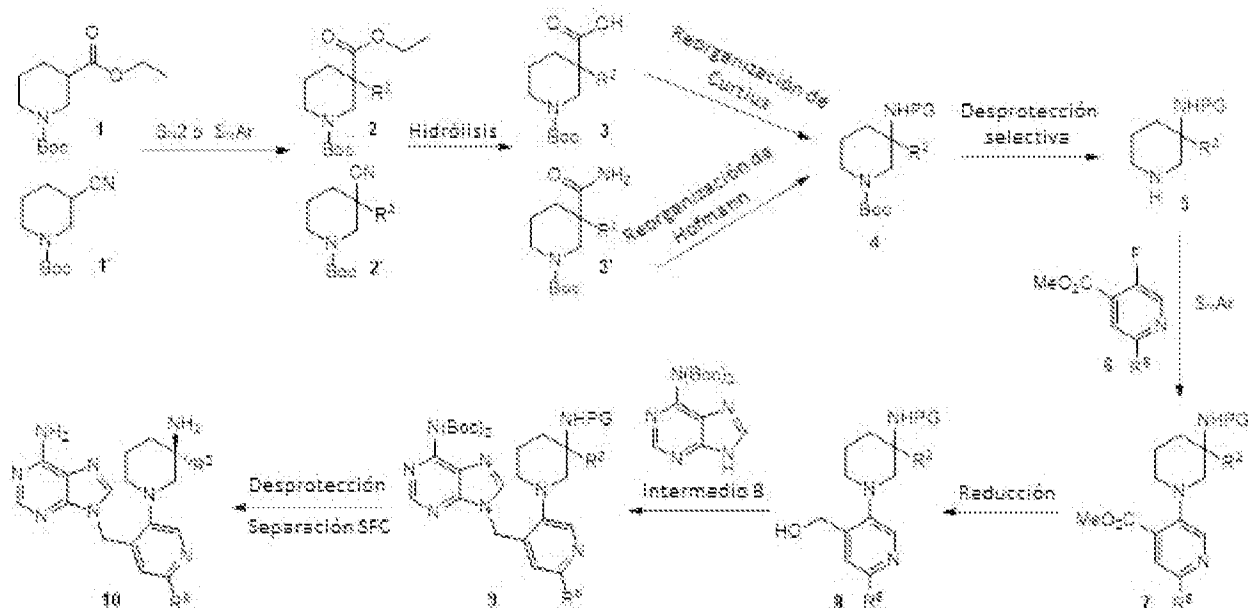
Es posible preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la presente invención en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidruro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidruro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

Procesos para elaborar los compuestos de la invención

Todos los métodos descritos en la presente pueden llevarse a la práctica en cualquier orden adecuado a menos que se indique algo diferente o que el contexto lo contradiga claramente.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en general en el Esquema 1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , ... son tal como se definieron anteriormente. Como se ilustra en el Esquema 1, la 3-CN protegido con Boc o 3-CO₂Et piperidina sufre una reacción con S_N2 o S_NAr en presencia de bases fuertes (por ejemplo, NaHMDS) y un electrófilo que contenga R_2 para generar el compuesto 2 o 2' con un centro cuaternario, que se hidrolizó más para el ácido carboxílico 3 correspondiente o la amida primaria en 3' ya sea en condiciones básicas (por ejemplo, LiOH) o en condiciones de hidrólisis oxidativa (por ejemplo, H₂O₂, NaOH). El ácido 3 o la amida en 3' sufren además una reorganización de Curtius o de Hofmann para generar la amina cuaternaria 4 protegida. Luego de la desprotección selectiva con Boc, la piperidina 5 reacciona con la piridina 6 fluorada en presencia de bases orgánicas (por ejemplo, DIPEA) con calor, para proporcionar el producto de acople 7. Se reduce más el éster 7 en alcohol bencílico 8 con un reductor suave (por ejemplo, NaBH₄, LiAlH₄), que sufre una reacción de Mitsunobu con el Intermedio B adenina protegida con Boc para proporcionar el compuesto 9. Luego de la desprotección en condiciones ácidas o de hidrogenación, se proporciona la molécula quiral 10 deseada seguido de la separación de SFC.



Esquema 1.

ES 3 023 540 T3

La invención también incluye cualquier variante de los procesos presentes; por ejemplo, en donde un producto intermedio que se puede obtener en cualquier etapa de estos como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo; en donde los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilizan en forma de sus sales o materiales puros desde el punto de vista óptico. Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros según métodos que en general conocen los expertos en la técnica.

Farmacología y utilidad

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) o subfórmulas de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, que son útiles para el tratamiento; en particular, para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por NSD2.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o subfórmulas de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para tratar una enfermedad o una afección que se beneficie o que se pueda tratar con la inhibición de NSD2; y para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o una afección que se pueda tratar con la inhibición de NSD2.

Los ejemplos de enfermedades o de afecciones mediadas por NSD2, o que se benefician o se pueden tratar con la inhibición de NSD2, incluyen, de modo no taxativo, el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de piel (particularmente el carcinoma epidermoide), el cáncer de ovario, cánceres gástricos, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas, el carcinoma broncopulmonar, el carcinoma hepatocelular, los cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas, los tumores de la vaina nerviosa, el osteosarcoma, el mieloma múltiple, el neuroblastoma, la leucemia (especialmente la leucemia linfoblástica aguda), el linfoma no Hodgkiniano (especialmente el linfoma de células del manto) y la hipertensión pulmonar.

Composiciones farmacéuticas, dosis y administración

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la composición comprende al menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como aquellos descritos en la presente. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración en particular, tal como la administración oral, la administración parenteral (por ejemplo, administración por inyección, infusión, transdérmico o tópico), y administración por vía rectal. La administración tópica también puede relacionarse con la inhalación o la aplicación intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse en una forma sólida (la que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (la que incluye, de modo no taxativo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos se pueden revestir con una película o con revestimiento entérico según métodos conocidos en la técnica. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

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

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se combinan con otras sustancias terapéuticas, tales como otros antineoplásicos, antialérgicos, antinauseosos (o antieméticos), analgésicos, citoprotectores y combinaciones de estos.

En una realización, la otra sustancia terapéutica es un antineoplásico o quimioterápico. Los ejemplos de antineoplásicos que se consideran para usarse en politerapias de la invención incluyen, de modo no taxativo, erlotinib, borteomib, fulvestrant, sunitib imatinib mesilato, letrozol, finasunato, platinos tales como oxaliplatino, carboplatino y cisplatino, finasunato, fluorouracilo, rapamicina, leucovorin, lapatinib, lonafamib, sorafenib, gefitinib, capmatotecina, topotecán, briostatina, adezelesina, antraciclina, carzelesina, bizelesina, dolastatina, auristatinas, duocarmicina, eleuterobina, taxoles tales como paclitaxel o docetaxel, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona o prednisolona, otros alquilantes tales como mecloretamina, clorambucilo e ifosfamida, antimetabolitos tales como azatioprina o mercaptopurina, otros inhibidores de microtúbulos (alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina, así como taxanos),

ES 3 023 540 T3

podopfilotoxinas (etopósido, tenipósido, fosfato de etopósido y epipodofilotoxinas), inhibidores de la topoisomerasa, otras citotoxinas tales como actinomicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, edrecolomab, epirubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, así como otros anticuerpos contra el cáncer (cetuximab, bevacizumab, ibritumomab, abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alacizumab, alemtuzumab, anatumomab, apolizumab, bavituximab, belimumab, bivatuzumab mertansina, blinatumomab, brentuximab vedotin, cantuzumab mertansina, catumazomab, cetuximab, citatuzumab bogatox, cixutumumab, clivatuzumab tetraxetán, conatumumab, dacetuzumab, daclizumab, detumomab, ecomeximab, edrecolomab, elotuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, gembatumumab vedotina, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetán, inotuzumab ozogamicina, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lucatumumab, lumilisimab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, nacolomab tafenatox, naptumomab estafenatox, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, olaratumab, oportuzumab monatox, oregovomab, panitumumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, primumab, ramucirumab, rilatumumab, robatumumab, rituximab, sibrotuzumab, tacatuzumab tetraxetán, taplitumomab paptax, tenatumomab, ticilimumab, tigatuzumab, tositumomab o ¹³¹I-tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tuocotuzumab celmoleucina, veltuzumab, visilizumab, volocixumab, votumumab, zalutumumab, zanolimumab, IGN-101, MDX-010, ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, TriGem, TriAb, R3, MT-201, G-250, ACA-125, Onyvox-105, CD-960, Cea-Vac, BrevaRex AR54, IMC-1C11, GlioMab-H, ING-1, anti-LCG MABs, MT-103, KSB-303, Therex, KW2871, anti-HM1.24, Anti-PTHrP, el anticuerpo 2C4, SGN-30, TRAIL-RI MAb, anticuerpo para el cáncer de próstata, H22xKi-r, ABX-Mai, Imuterán, Monopharm-C), y conjugados de anticuerpos y fármacos que comprendan cualquiera de las sustancias anteriores (especialmente las auristatinas MMAE y MMAF, maitansinoides como DM-1, caliqueamicinas o diversas citotoxinas).

En otra realización, los compuestos de la invención se combinan con otra sustancia terapéutica que se selecciona de anastrozol (ARIMIDEX[®]), bicalutamida (CASODEX[®]), sulfato de bleomicina (BLENOXANE[®]), busulfano (MYLERAN[®]), inyección de busulfano (BUSULFEX[®]), capecitabina (XELODA[®]), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (PARAPLATIN[®]), carmustina (BICNU[®]), clorambucilo (LEUKERAN[®]), cisplatino (PLATINOL[®]), cladribina (LEUSTATIN[®]), ciclofosfamida (CYTOXAN[®] o NEOSAR[®]), citarabina, citosina arabinósida (CYTOSAR-U[®]), inyección de liposomas de citarabina (DEPOCYT[®]), dacarbazina (DTIC-Dome[®]), dactinomicina (actinomicina D, COSMEGAN[®]), clorhidrato de daunorrubicina (CERUBIDINE[®]), inyección de liposomas de citrato de daunorrubicina (DAUNOXOME[®]), dexametasona, docetaxel (TAXOTERE[®]), clorhidrato de doxorubicina (ADRIAMYCIN[®], RUBEX[®]), etopósido (VEPESID[®]), fosfato de fludarabina (FLUDARA[®]), 5-fluorouracilo (ADRUCIL[®], EFUDEX[®]), flutamida (EULEXIN[®]), tezacitibina, gemcitabina (difluorodesoxicitidina), hidroxurea (HYDREA[®]), idarrubicina (IDAMYCIN[®]), ifosfamida (IFEX[®]), irinotecán (CAMPTOSAR[®]), L-asparaginasa (ELSPAR[®]), leucovorina de calcio, melfalán (ALKERAN[®]), 6-mercaptopurina (PURINETHOL[®]), metotrexato (FOLEX[®]), mitoxantrona (NOVANTRONE[®]), gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG[™]), paclitaxel (TAXOL[®]), nab-paclitaxel (ABRAXANE[®]), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosán 20 con implante de carmustina (GLIADEL[®]), citrato de tamoxifeno (NOLVADEX[®]), tenipósido (VUMON[®]), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (TIRAZONE[®]), clorhidrato de topotecán para inyección (HYCAMPTIN[®]), vinblastina (VELBAN[®]), vincristina (ONCOVIN[®]) y vinorelbina (NAVELBINE[®]).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se combinan con otra sustancia terapéutica que tenga la capacidad de inhibir BRAF, MEK, CDK4/6, SHP-2, HDAC, EGFR, MET, mTOR, PI3K o AKT, o una combinación de estos. En una realización particular, los compuestos de la presente invención se combinan con otra sustancia terapéutica que se selecciona de vemurafenib, dabrafenib, LGX818, trametinib, MEK162, LEE011, PD-0332991, panobinostat, verinostat, romidepsin, cetuximab, gefitinib, erlotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, INC280, everolimus, simolimus, BMK120, BYL719 o CLR457, o una combinación de estos.

En otra realización, la sustancia terapéutica para su uso con los compuestos de la presente invención se selecciona según la enfermedad o afección que se esté tratando. Por ejemplo, en el tratamiento del melanoma, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de aldesleukina (por ejemplo, PROLEUKIN[®]), dabrafenib (por ejemplo, TAFINLAR[®]), dacarbazina, interferón alfa recombinante 2b (por ejemplo, INTRON[®] A), ipilimumab, trametinib (por ejemplo, MEKINIST[®]), peginterferón alfa 2b (por ejemplo, PEGINTRON[®], SYLATRON[™]), vemurafenib (por ejemplo, ZELBORAF[®]) e ipilimumab (por ejemplo, YERVOY[®]).

Para el tratamiento del cáncer de ovario, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin[®]), carboplatino (PARAPLATIN[®]), ciclofosfamida (CYTOXAN[®], NEOSAR[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]), liposoma de clorhidrato de doxorubicina (DOXIL[®], DOX-SL[®], EVACET[®], LIPODOX[®]), clorhidrato de gemcitabina (GEMZAR[®]), clorhidrato de topotecán (HYCAMPTIN[®]), y paclitaxel (TAXOL[®]).

Para el tratamiento del cáncer de tiroides, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de clorhidrato de doxorubicina (Adriamycin[®]), cabozantinib-S-malato (COMETRIQ[®]) y vandetanib (CAPRELSA[®]).

ES 3 023 540 T3

Para el tratamiento del cáncer de colon, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de fluorouracilo (por ejemplo, ADRUCIL[®], EFUDEX[®], FLUOROPLEX[®]), bevacizumab (AVASTIN[®]), clorhidrato de irinotecán (CAMPTOSTAR[®]), capecitabina (XELODA[®]), cetuximab (ERBITUX[®]), oxaliplatino (ELOXATIN[®]), leucovorina de calcio (WELLCOVORIN[®]), regorafenib (STIVARGA[®]), panitumumab (VECTIBIX[®]) y ziv-aflibercept (ZALTRAP[®]).

Para el tratamiento del carcinoma broncopulmonar, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de metotrexato, metotrexato LPF (por ejemplo, FOLEX[®], FOLEX PFS[®], Abitrexato[®], MEXATE[®], MEXATE-AQ[®]), paclitaxel (TAXOL[®]), formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina paclitaxel (ABRAXANE[®]), dimaleato de afatinib (GILOTTRIF[®]), pemetrexed disódico (ALIMTA[®]), bevacizumab (AVASTIN[®]), carboplatino (PARAPLATIN[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]), crizotinib (XALKORI[®]), clorhidrato de erlotinib (TARCEVA[®]), gefitinib (IRESSA[®]) y clorhidrato de gemcitabina (GEMZAR[®]).

Para el tratamiento del cáncer de páncreas, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de fluorouracilo (ADRUCIL[®]), EFUDEX[®], FLUOROPLEX[®]), clorhidrato de erlotinib (TARCEVA[®]), clorhidrato de gemcitabina (GEMZAR[®]) y mitomicina o mitomicina C (MITOZYTREXTM, MUTAMYCIN[®]).

Para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de bleomicina (BLENOXANE[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]) y clorhidrato de topotecán (HYCAMTIN[®]).

Para el tratamiento de los cánceres de las vías respiratorias y digestivas altas, la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de metotrexato, metotrexato LPF (e.g., FOLEX[®], FOLEX PFS[®], Abitrexato[®], MEXATE[®], MEXATE-AQ[®]), fluorouracilo (ADRUCIL[®], EFUDEX[®], FLUOROPLEX[®]), bleomicina (BLENOXANE[®]), cetuximab (ERBITUX[®]), cisplatino (PLATINOL[®], PLATINOL-AQ[®]) y docetaxel (TAXOTERE[®]).

Para el tratamiento de la leucemia, inclusive la leucemia mielomonocítica (CMML), la otra sustancia terapéutica se puede seleccionar de bosutinib (BOSULIF[®]), ciclofosfamida (CYTOXAN[®], NEOSAR[®]), citarabina (CYTOSAR-U[®], TARABINE PFS[®]), dasatinib (SPRYCEL[®]), mesilato de imatinib (GLEEVEC[®]), ponatinib (ICLUSIG[®]), nilotinib (TASIGNA[®]) y mepesuccinato de omacetaxina (SYNRIBO[®]).

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o subfórmulas de este) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para su administración a un ser humano o un animal, ya sea solo o junto con otros antineoplásicos.

En las politerapias, las composiciones se formularán juntas como una politerapia o como composiciones separadas. El compuesto de la invención y otras sustancias terapéuticas las pueden elaborar y/o formular los mismos fabricantes o fabricantes diferentes. La estructura de las sustancias terapéuticas identificadas por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio habitual "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). Las otras sustancias terapéuticas, que se pueden usar combinadas con un compuesto de la presente invención, se pueden preparar y administrarse tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos que se citaron anteriormente.

De manera opcional, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se describió anteriormente. La combinación o composición farmacéutica de la presente invención puede ser una dosis unitaria de alrededor de 0,5-1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de alrededor de 50-70 kg, o alrededor de 1-500 mg o alrededor de 1-250 mg o alrededor de 1-150 mg o alrededor de 0,5-100 mg, o alrededor de 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis con eficacia terapéutica de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la afección, el trastorno o la enfermedad individual o la gravedad de lo que se trata. Un médico, doctor o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad. Las propiedades de administración que se mencionaron anteriormente se pueden demostrar en ensayos *in vitro* e *in vivo* mediante el uso beneficioso de mamíferos, *por ejemplo*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, *por ejemplo*, soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea por vía enteral, parenteral, de manera beneficiosa por vía intravenosa, *por ejemplo*, como una suspensión o en solución acuosa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar a un ser humano o un animal que padezca una enfermedad celular proliferativa, tal como el cáncer, que comprende administrarle al sujeto una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ya sea solo o combinado con otros antineoplásicos. En la politerapia, el compuesto de la presente invención y uno o más de otros antineoplásicos pueden administrarse de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles con eficacia terapéutica de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Asimismo, el compuesto de la invención y la otra sustancia terapéutica se pueden reunir en una politerapia: (i) antes de la presentación del producto combinado a médicos (*por ejemplo*, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la

ES 3 023 540 T3

invención y la otra sustancia terapéutica); (ii) por los propios médicos (o con la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, *por ejemplo*, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y la otra sustancia terapéutica.

En una realización, el compuesto de la presente invención y el o los otros antineoplásicos se administran en general secuencialmente en cualquier orden por vía oral o por infusión. El esquema de administración puede variar dependiendo de la etapa de la enfermedad, la aptitud física del paciente, el perfil de seguridad de los fármacos individuales, y la tolerancia de los fármacos individuales, así como otros criterios conocidos para el médico tratante y los profesionales médicos que administren la combinación. El compuesto de la presente invención y otros antineoplásicos pueden administrarse separados entre sí por minutos, h, días o incluso semanas, dependiendo del ciclo particular que se use para el tratamiento. Además, el ciclo podría incluir la administración de un fármaco con más frecuencia que el otro durante el ciclo de tratamiento y en dosis diferentes por administración del fármaco.

En otro aspecto más, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros antineoplásicos, antialérgicos, antieméticos (o antieméticos), analgésicos, citoprotectores y combinaciones de estos.

En algunos casos, los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas a los compuestos de la presente invención y/u otros antineoplásicos durante o después de la administración. Por lo tanto, los antialérgicos se pueden administrar para minimizar el riesgo de una reacción alérgica. Los antialérgicos adecuados incluyen corticosteroides, tales como dexametasona (por ejemplo, DECADRON®), beclometasona (por ejemplo, BECLOVENT®), hidrocortisona (también conocida como cortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona; por ejemplo, ALA-CORT®, fosfato de hidrocortisona, Solu-CORTEF®, HYDROCORT Acetate® y LANACORT®), prednisolona (por ejemplo, DELTA-Cortel®, ORAPRED®, PEDIAPRED® y PRELONE®), prednisona (por ejemplo, DELTASONE®, LIQUID RED®, METICORTEN® y ORASONE®), metilprednisolona (que también se conoce como 6-metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona; por ejemplo, DURALONE®, MEDRALONE®, MEDROL®, M-PREDNISOL® y SOLU-MEDROL®); antihistamínicos, tales como difenhidramina (por ejemplo, BENADRYL®), hidroxizina y ciproheptadina; y broncodilatadores, tales como agonistas del receptor adrenérgico beta, albuterol (por ejemplo, PROVENTIL®) y terbutalina (BRETHINE®).

En otros casos, los pacientes pueden experimentar náuseas durante y luego de la administración del compuesto de la presente invención y/u otros antineoplásicos. Por lo tanto, los antieméticos se pueden administrar para prevenir las náuseas (parte superior del estómago) y los vómitos. Los antieméticos adecuados incluyen aprepitant (EMEND®), ondansetrón (ZOFAN®), HCl de granisetron (KYTRIL®), lorazepam (ATIVAN®), dexametasona (DECADRON®), proclorperazina (COMPAZINE®), casopitant (REZONIC® y Zunarisa®), y combinaciones de estos.

En otros casos, se receta la medicación para aliviar el dolor que se experimenta durante el período de tratamiento para hacer que el paciente esté más cómodo. Con frecuencia se usan analgésicos comunes de venta libre, tales como TYLENOL®. También son útiles los analgésicos opioides tales como hidrocodona/paracetamol o hidrocodona/acetaminofén (por ejemplo, VICODIN®), morfina (por ejemplo, ASTRAMORPH® o AVINZA®), oxycodona (por ejemplo, OXYCONTIN® o PERCOCET®), clorhidrato de oximorfona (OPANA®), y fentanilo (por ejemplo, DURAGESIC®) para el dolor moderado o grave.

Además, pueden utilizarse citoprotectores (tales como neuroprotectores, depuradores de radicales libres, cardioprotectores, neutralizantes de la extravasación de la antraciclina, nutrientes y similares) como un tratamiento complementario para proteger las células normales de la toxicidad del tratamiento y para limitar la toxicidad en los órganos. Los citoprotectores adecuados incluyen amifostina (ETHYOL®), glutamina, dimesna (TAVOCEPT®), mesna (MESNEX®), dexrazoxana (ZINECARD® o TOTECT®), xaliprodeno (XAPRILA®) y leucovorina (que también se conoce como leucovorina de calcio, factor citrovorum y ácido folínico).

En otro aspecto, se puede usar un compuesto de la presente invención combinado con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, con la administración de hormonas o en una radioterapia. En determinados casos, un compuesto de la presente invención puede usarse como un radiosensibilizante, especialmente para el tratamiento de tumores que presenten poca sensibilidad a la radioterapia.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona kits que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y otra sustancia terapéutica tal como se describió anteriormente. Los kits representativos incluyen (a) el compuesto de la Fórmula (I) o subfórmulas de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y (b) al menos otra sustancia terapéutica, por ejemplo, tal como se indicó anteriormente; mediante lo cual tal kit puede comprender además un prospecto u otras instrucciones de uso que incluyen instrucciones para su administración. Los kits de la invención se pueden usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral y parenteral; para administrar dos o más composiciones farmacéuticas aparte a diferentes intervalos de dosis; o para valorar las composiciones aparte entre sí; en donde al menos una composición farmacéutica comprende un compuesto de la Fórmula (I) o subfórmulas de este.

EJEMPLOS

ES 3 023 540 T3

Las temperaturas se expresan en grados Celsius. Se confirma la estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida mediante métodos analíticos habituales, *por ejemplo*, microanálisis y características espectroscópicas, *por ejemplo*, MS, IR, NMR. Las abreviaciones utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se encuentran disponibles en el mercado o se pueden producir mediante métodos de síntesis conocidos para el experto en la técnica (Houben-Weyl 4a Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, tomo 21). A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida en general se encuentran disponibles en el mercado.

Los Ejemplos en la presente iluminan meramente la invención y no limitan el alcance de la invención salvo lo reivindicado. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos para el experto en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos. Cuando se desee, los grupos protectores convencionales se usan para proteger los grupos funcionales reactivos según las prácticas habituales, véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991.

Abreviaturas

Las abreviaciones que se usan en la presente se definen a continuación: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "ac" para acuoso, "FCC" para cromatografía en columna ultrarrápida, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "mL" para mililitro o mililitros, "μL" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" o "hrs" para hora u h, "TA" para temperatura ambiente, "ON" para durante la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "mw" o "μondas" para microondas, "pf" para punto de fusión, "Wt" para peso, "MS" o "espec masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectrometría de masas con ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" o "LC-MS" para espectrometría de masas y cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida a alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "NMR" para espectroscopía por resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear por efecto de Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, "ee" para "exceso enantiomérico" y "α", "β", "R", "r", "S", "s", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas que resultarán familiares para el experto en la técnica.

Las siguientes abreviaciones que se usan en la presente tienen los significados correspondientes:

Δ	calor
AIBN	azobisisobutironitrilo
AcOH	ácido acético
Bn	Bencilo
Boc	tert-butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-tert butilo
B(OMe) ₃	borato de trimetilo
BSA	seroalbúmina bovina
Cbz	benciloxycarbonilo
CbzCl	cloroformiato de bencilo
CDCl ₃	cloroform d
CD ₃ OD	metanol d ₄
dd	doblete de dobletes
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre

ES 3 023 540 T3

DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DMF	dimetilformamida
DMP	periodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	Difenilfosforil azida
EA	alcohol etílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal
HATU	Hexafluorofosfato Azabenzotriazol Tetrametil Uronio)
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MHz	megahertz
min	minutos
m/z	cociente de masa respecto a carga
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
PBu ₃	tributildifosfina
Pd (dppf) Cl ₂	[1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio (II)
Éter pet	éter de petróleo
PhI(OAc) ₂	(diacetoxiyodo)benceno
ppm	partes por millón
<i>rac</i>	racémico

ES 3 023 540 T3

SFC	cromatografía supercrítica de fluidos
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSI	yoduro de trimetilsililo
UV	ultravioleta

Se llevó a cabo una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con un sistema para HPLC Agilent 1260 (Santa Clara, CA). La columna analítica fue Phenomenex Kinetex de fase inversa C18-2,6 μm , 4,6 x 50 mm. Se usó un gradiente de elución (velocidad de flujo 2,0 mL/min), comenzando con 5 % de metanol/95 % de agua y avanzando a 95 % de metanol/5 % de agua en un período de 10 minutos. Todos los solventes contenían 0,1 % de ácido fórmico (FA, por su sigla en inglés). Se detectaron los compuestos con absorción de luz ultravioleta (UV) a 214, 254 y 300 nm. Se obtuvieron los solventes para HPLC de Sigma Aldrich (St. Louis, MO).

Se llevó a cabo un análisis espectrométrico de masas en un detector de espectrómetro de masas Agilent System (Agilent 1260 HPLC y un Agilent 6130); Columna: Phenomenex Kinetex 2,6 μm C18, tamaño de columna 4,6 x 50 mm; temperatura de columna 40 °C; gradiente: 5-95 % de metanol en agua con 0,1 % de FA en un período de 2 min; velocidad de flujo 2,0 mL/min (o gradiente polar 5-50 % en 2,0 min, o gradiente no polar 50-95 % en 2,0 min); intervalo de barrido de peso molecular del espectrómetro de masas 100 1000; o 100-1500; voltaje capilar 4000 V. Se informó sobre todas las masas como las de los iones originales protonados, salvo que se indique algo diferente.

Se llevó a cabo un análisis de resonancia magnética nuclear (NMR) con un NMR Bruker de 400 MHz. La referencia espectral fue TMS o el cambio químico conocido del solvente.

Métodos de HPLC preparativa quiral empleados en la purificación de los Ejemplos

Se llevó a cabo el análisis quiral SFC en un sistema Thar Instruments Investigator. El sistema Thar Investigator consiste en:

- inyector automático ALIAS
-
- módulo de administración de fluidos Thar (0 a 10mL/min)
-
- horno de columna de posición 10 SFC Thar
-
- Waters 2998 PDA
-
- regulador de retropresión automático Thar
-

Todos los componentes Thar son parte de la línea serie SuperPure Discovery. El sistema fluyó a 3,0 mL/min y se mantuvo a 38 °C. La retropresión del sistema se configuró a 100 bar. Se analizó cada muestra con una batería de diez columnas de 5 μm :

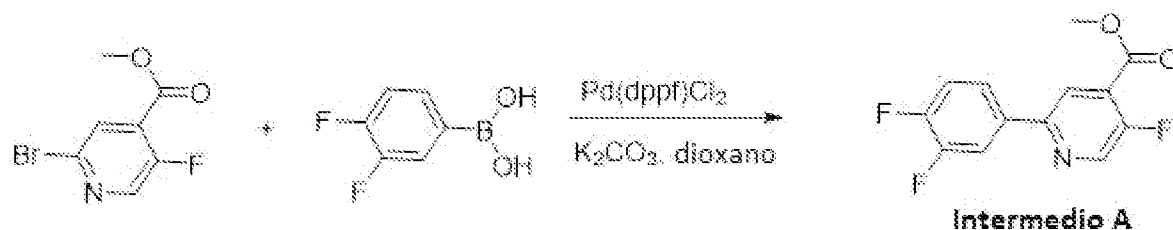
- 5 μm 4,6x150mm ChiralPak AD
-
- 5 μm 4,6x150mm ChiralCel OD
-
- 5 μm 4,6x150mm ChiralCel OJ
-
- 5 μm 4,6x150mm ChiralPak AS
-
- 5 μm 4,6x250mm ChiralPak AY
-
- 5 μm 4,6x250mm ChiralCel OZ
-

- 5µm 4,6x150mm ChiralPak IC
- 5µm 4,6x150mm ChiralPak IG
- 5µm 4,6x250mm Regis Wheelk-O1
- 5µm 4,6x250mm ChromegaChiral CC4

El sistema desarrolló un gradiente de 5 % de cosolvente a 50 % de cosolvente en 9 minutos, seguido de una espera de 10 minutos a un 50 % de cosolvente, un cambio de nuevo a 5 % de cosolvente y una espera de 0,5 minutos en la condición inicial. Entre cada gradiente hubo un método de equilibrio de 4 minutos que hizo fluir 5 % del cosolvente hacia la siguiente columna para su análisis. Los solventes que se analizaron normalmente fueron MeOH, EtOH, IPA, MeOH+0,5 % NH₃, EtOH+0,5 % NH₃, IPA+0,1 % NH₃. Una vez que se detectó la separación con uno de los métodos de gradiente, se pudo desarrollar un método isocrático, y de ser necesario, se aumentó para la separación en el sistema Thar Prep 80.

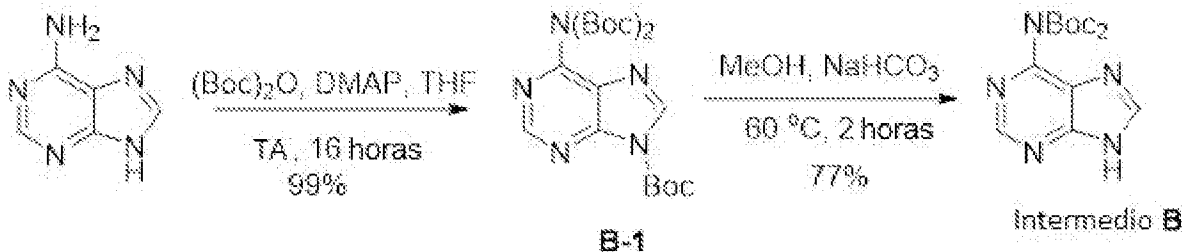
Intermedios

Intermedio A: 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo



Se calentó una mezcla del compuesto 2-bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo (110 g, 470,04 mmol, 1,0 eq.), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (111,34 g, 705,06 mmol, 1,5 eq), Pd(dppf)Cl₂ (8,60 g, 11,75 mmol, 0,025 eq) y carbonato de potasio (129,92 g, 940,08 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (1. Pd(dppf)Cl₂ 1 L) a 100 °C durante 16 h en N₂. Se diluyó la mezcla con H₂O (500 mL) y EtOAc (1,3 L) y se agitó durante 15 min. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (500 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró, se purificó el residuo con combi-flash (5 %~50 % EtOAc en PE) y trituración (PE:EA=50/1, 100 mL) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 8,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J=2,4, 8,4, 10,8 Hz, 1H), 7,64 (td, J=2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

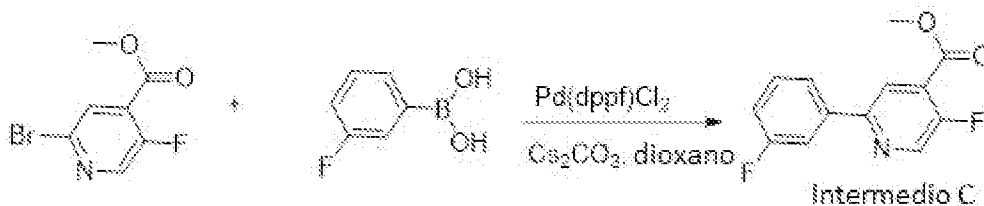
Intermediato B



A una solución del compuesto 9H-purin-6-amina (15 g, 111 mmol) en THF (500 mL) se agregaron dicarbonato de di-tert butilo (Boc₂O) (96,91g, 444 mmol) y DMAP (1,36g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Entonces, se extrajo el THF al vacío. Se dividió el residuo entre EtOAc (400 mL) y solución de HCl (1,0 M en H₂O) (200 mL). Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-9H-purina-9-carboxilato de tert-butilo (Intermedio B-1).

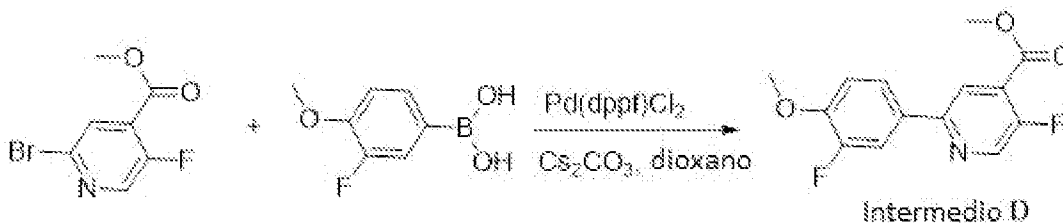
A una solución de 6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-9H-purina-9-carboxilato de tert-butilo (Intermedio B-1) (48g, 110 mmol) en MeOH (500 mL) se agregó una solución de NaHCO₃ sat. (250 mL). Se calentó la mezcla resultante a 60 °C por 2h. Se retiró el MeOH al vacío. Se extrajo el residuo con una solución de MeOH: DCM (1: 10) (300 mL* 7 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (150 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. Se lavó el residuo con una solución de EtOAc: PE (1: 10) (100 mL) y se filtró. Se secó el residuo de filtración al vacío para proporcionar el Intermedio B. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 1,36 (s, 18 H). LC-MS: [M+H]⁺ = 336,2.

Intermedio C: 5-fluoro-2-(3-fluorofenil)isonicotinato de metilo



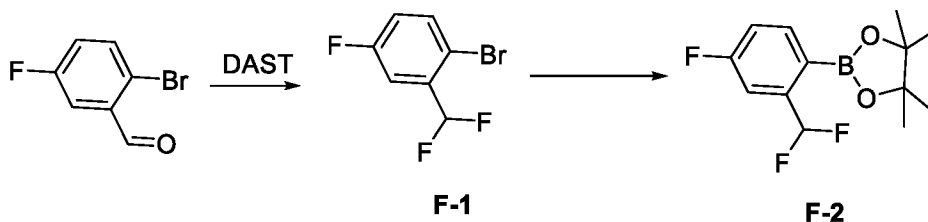
Se preparó 5-fluoro-2-(3-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio C) con el uso de un procedimiento similar al del Intermedio A. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1 H), 8,18(d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

Intermedio D: 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinato de metilo



Se agitó una suspensión de 2-bromo-5-fluoroisonicotinato de metilo (1,0 g, 4,27 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (1,089 g, 6,41 mmol), Cs_2CO_3 (2,78 g, 8,55 mmol) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,349 g, 0,427 mmol) en dioxano (10 mL) a 100 °C en Ar por 2 hr. Luego se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó la capa orgánica en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con CombinFlash (PE/EA, EA: 20-40 % por 50 min) para proporcionar 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinato de metilo (Intermedio D). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (t, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,95- 7,87 (m, 2H), 7,27 (t, 3H), 3,92 (d, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279,9$.

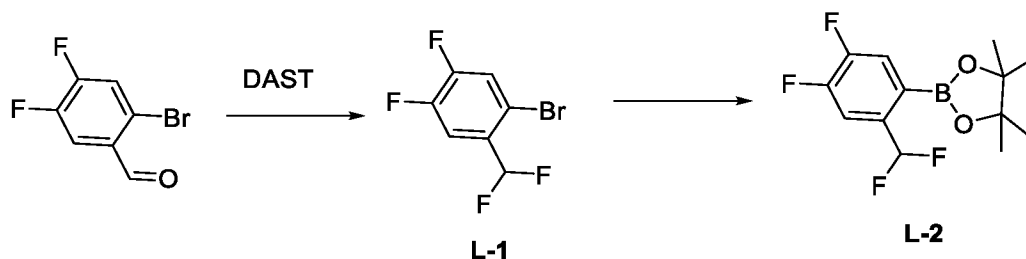
Intermedio F-2: 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (8 g, 39,4 mmol) en DCM (30 mL), se agregó DAST (10,41 mL, 79 mmol) a 0 °C, luego se agitó la mezcla a ta durante 18 hr en N_2 . Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó la capa orgánica en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con Combinflash (gradiente de elución: 0 % a 10 % EtOAc en n-hexano en 30 min) para proporcionar 1-bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno (Intermedio F-1). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,0$, 227,0.

Se agitó una suspensión de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-fluorobenceno (Intermedio F-1) (2,2 g, 9,78 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,98 g, 11,73 mmol) y KOAc (1,919 g, 19,56 mmol) y aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,798 g, 0,978 mmol) en dioxano (30 mL) a 110 °C por 3 hr en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla con agua, se extrajo con EtOAc, se secó la capa orgánica en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con CombinFlash (gradiente de elución: 0 % a 10 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio F-2) como un jarabe incoloro. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,3$.

Intermedio L-2: 2-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

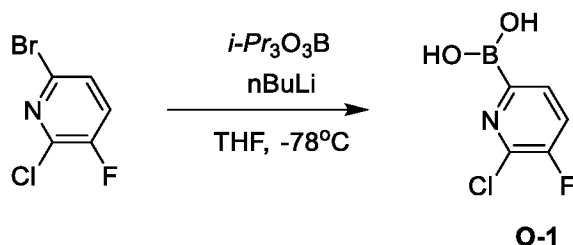


Se prepararon 1-bromo-2-(difluorometil)-4,5-difluorobenceno (Intermedio L-1) y 2-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio L-2) siguiendo procedimientos análogos a la preparación de los Intermedios F-1 y F-2, respectivamente.

Intermedio L-1: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,54-7,45 (m, 2H), 6,97-6,70 (t, $J_1=54,8$ Hz, $J_2=109,6$ Hz, 1H).

Intermedio L-2: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,75-7,66 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,14 (m, 1H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio O-1: 6-Bromo-2-cloro-3-fluoropiridina

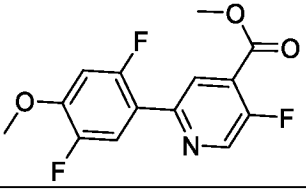
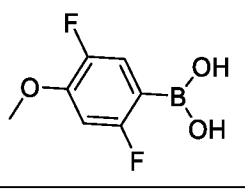
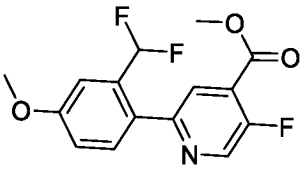
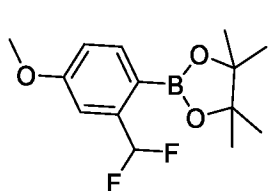
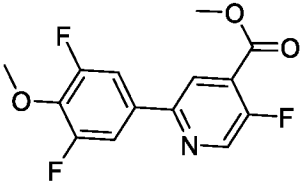
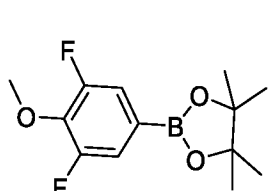
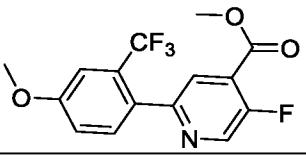
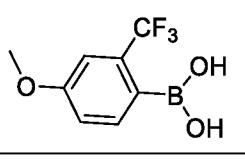
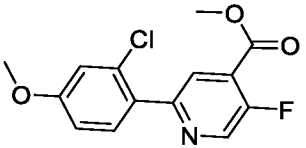
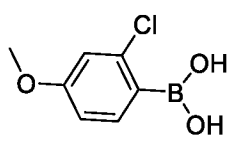
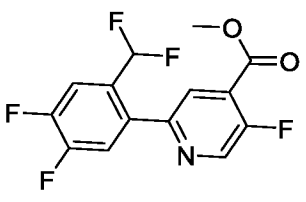
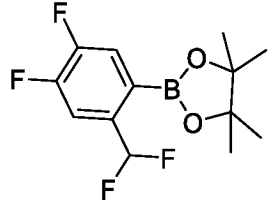
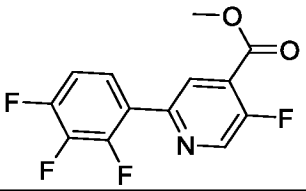
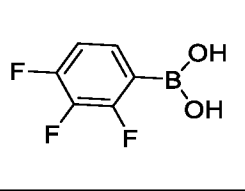
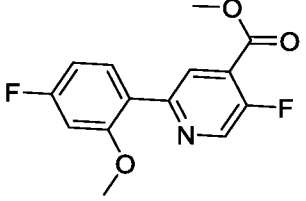
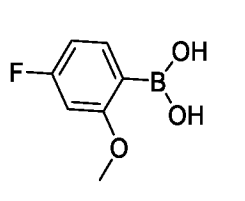


A una solución de 6-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (3,0 g, 0,014 mol, 1,0 eq.) e $i\text{-Pr}_3\text{O}_3\text{B}$ (4,0 g, 0,021 mol, 1,5 eq.) en THF anhidro (30 mL) se agregó $n\text{-BuLi}$ (9 mL, 0,021 mol, 2,5M sol., 1,5 eq.) por goteo a -78°C . Se agitó la mezcla resultante a -78°C por 1 hora y se calentó a 20°C por 1 hora más. Se inactivó la reacción con NH_4Cl (50 mL) saturado, acidificado con HCl topPH=4 conc., se agitó por 1 hora a 20°C . Se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). Se secó la capa orgánica combinada en Na_2SO_4 , se concentró al vacío para proporcionar 6-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (Intermedio O-1). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176,0$.

Se prepararon los Intermedios E-O siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Intermedio A, a partir de la reacción de 2-bromo-5-fluoroisocotinato de metilo y el éster o ácido borónico correspondiente.

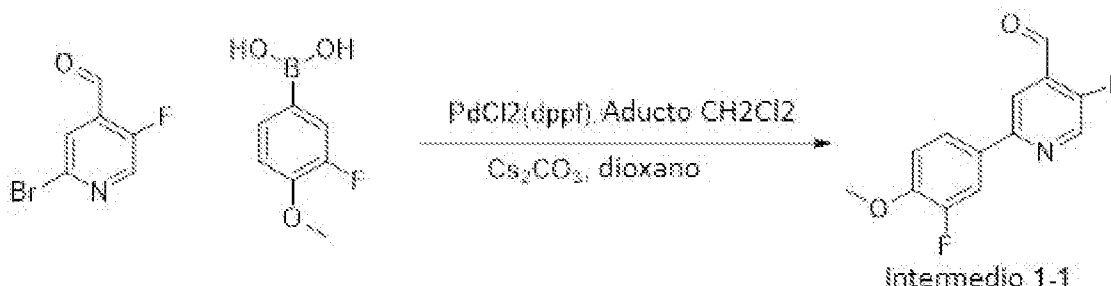
Intermedio		éster/ácido borónico	LC-MS y/o ^1H NMR
E			^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,70 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,79-7,90 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 4,03 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286,1$.
F		 (F-2)	LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300,1$

ES 3 023 540 T3

Intermedio		éster/ácido borónico	LC-MS y/o ¹ H NMR
G			LC-MS: [M+H] ⁺ = 298,1,1
H			LC-MS: [M+H] ⁺ = 312,1
I			LC-MS: [M+H] ⁺ = 298,1
J			LC-MS: [M+H] ⁺ = 330,1
K			LC-MS: [M+H] ⁺ = 296,1
L		 (L-2)	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 8,69-8,68 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,97-7,95 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,21-7,97 (m, 1H), 4,02 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 318,2.
M			LC-MS: [M+H] ⁺ = 286,2.
N			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 7,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 280,0.

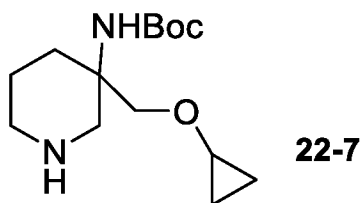
Intermedio		éster/ácido borónico	LC-MS y/o ¹ H NMR
O			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,79 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,34 (dd, J=3,5, 8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 4,03 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 285,1
		(O-1)	

Intermedio 1-1: 5-Fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinaldehído



Se agitó una suspensión de 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (8 g, 27,5 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (4,67 g, 27,5 mmol), aducto PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1,121 g, 1,373 mmol) y carbonato de cesio (13,42 g, 41,2 mmol) en dioxano (50 mL) a 100 °C por 3 hr en atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar un residuo negro. Se volvió a disolver el residuo en DCM (60 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo en cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexano y DCM, EtOAc/DCM/Hexano=8/20/100) para proporcionar 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinaldehído (Intermedio 1-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,3, 2,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 12,5, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 2,2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 249,9.

Intermedio 22-7: (3-(ciclopropoximetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-Butilo



A una solución de 3-etil piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (70,0 g, 272 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,4 L) se agregó por goteo LiHMDS (435 mL, 435 mmol, 1,6 eq., 1M en THF) a -70 °C en atmósfera de N₂. Después de agitar a -78 °C por 1 hr, se agregó ((clorometoxi)metil)benceno (56,0 g, 354 mmol, 1,3 eq.) a -78 °C. Se permitió que la mezcla resultante se calentara a 15-20 °C y se agitó por 16 hr. La reacción se inactivó con agua (800 mL) y se extrajo con EtOAc (800 mLx3). Se secó la capa orgánica combinada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con Combi Flash (10 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-etil 3-((benciloxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (22-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,20-7,40 (5H, m), 4,50 (2H, q, J = 12,8 Hz), 4,10-4,20 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,20-1,30 (3H, m). LC-MS: [M+H-100]⁺ = 278,1.

Se agitó una mezcla de 3-etil 3-((benciloxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (22-1) (50,0 g, 132 mmol, 1,0 eq.) y Pd/C (5,00 g, 10 % humedad) en dioxano/2N HCl (1L, v/v = 1/1) en un globo de H₂ a 20 °C por 16 hr. Luego se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío. Se ajustó el pH del residuo a 8-9 con NaHCO₃ acuoso. Luego se agregaron

ES 3 023 540 T3

THF (500 mL) y CbzCl (45,0 g, 265 mmol, 2,0 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 5-10 °C por 24 hr. Se extrajo la mezcla con EtOAc (500 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con Combi Flash (30 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-etil 3-(hidroximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30-7,40 (5H, m), 5,05-5,20 (2H, s), 4,05-4,20 (2H, m), 2,60-4,05 (7H, m), 1,55-1,95 (4H, m), 1,15-1,30 (3H, m).

A una solución de 3-etil 3-(hidroximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-2) (31,0 g, 96,5 mmol, 1,0 eq.) y Py (15,3 g, 193 mmol, 2,0 eq.) en DCM (300 mL) se agregó por goteo Tf₂O (57,0 g, 193 mmol, 2,0 eq.) a -70 °C en N₂. Luego se permitió que la mezcla se calentara a 10-15 °C y se agitó por 1 hr. Luego la reacción se inactivó con agua (500 mL) y se extrajo con DCM (500 mLx2). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (500 mLx3), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con Combi Flash (10 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-etil 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30-7,45 (5H, m), 5,05-5,25 (2H, s), 4,45-4,75 (2H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 3,20-3,40 (3H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,15-1,30 (3H, m).

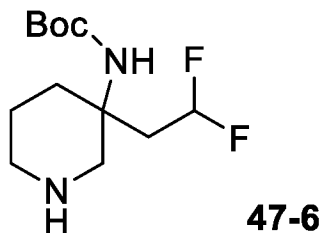
A una solución del compuesto ciclopropanol (3,20 g, 55,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 mL) se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 2,70 g, 66,1 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. Luego de agitarse a 10-15 °C por 30 min, se agregó una solución de 3-etil 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-3) (27,0 g, 60,6 mmol, 1,1 eq) en THF (100 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 10-15 °C for 3 hr. Se inactivó la reacción con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mLx2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (500 mLx3), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con Combi Flash (20 % EtOAc en PE) en 3-etil 3-(ciclopropoximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, m), 5,05-5,25 (2H, s), 4,05-4,20 (2H, m), 3,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,30-3,60 (5H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 1,50-1,70 (3H, m), 1,95 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,30-0,55 (4H, m).

Se agitó una mezcla de 3-etil 3-(ciclopropoximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-4) (10,0 g, 27,6 mmol, 1,0 eq.) y LiOH.H₂O (11,6 g, 276 mmol, 10,0 eq.) en MeOH/THF/H₂O (120 mL, v/v/v = 1/1/1) a 20 °C por 16 hr. Luego se concentró la mezcla al vacío para eliminar el THF y MeOH. Se diluyó el residuo con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). Se ajustó el pH de la capa acuosa a 5 con HCl 1N, luego se extrajo la capa acuosa con EtOAc (300 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(ciclopropoximetil)piperidina-3-carboxílico (22-5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, m), 5,14 (2H, s), 3,79 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,15-3,65 (6H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 1,50-1,80 (3H, m), 0,30-0,60 (4H, m).

Se agitó una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(ciclopropoximetil)piperidina-3-carboxílico (22-5) (6,00 g, 18 mmol, 1,0 eq), DPPA (5,50 g, 19,8 mmol, 1,1 eq) y Et₃N (3,60 g, 36 mmol, 2,0 eq.) en tolueno (100 mL) a 80 °C en N₂ por 2 hr. Luego se concentró la reacción al vacío. El residuo se disolvió en THF (100 mL). Luego se agregaron KOH (3,03 g, 54 mmol, 3,0 eq) y agua (10 mL). Se agitó la mezcla a 15-20 °C por 4 hr. Luego se agregaron Boc₂O (5,90 g, 27 mmol, 1,5 eq) y K₂CO₃ (10,0 g, 72 mmol, 4,0 eq). Se agitó la mezcla resultante a 15-20 °C por 16hr. Se extrajo la mezcla con EtOAc (200 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con Combi Flash (15 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropoximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (22-6). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, m), 5,05-5,25 (2H, m), 4,40-4,80 (1H, brs), 3,50-4,05 (4H, m), 3,00-3,35 (3H, m), 2,15-2,55 (1H, m), 1,60-1,75 (1H,m), 1,35-1,55 (11H, m), 0,30-0,60 (4H, m).

Se agitó una mezcla de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropoximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (22-6) (4,90 g, 12,1 mmol) y Pd/C (500 mg, 10 % humedad) en MeOH (100 mL) en globo de H₂ a 15-20 °C por 1 hr. Luego se filtró el Pd/C y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar 3-(ciclopropoximetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 22-7). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,82 (1H, brs), 3,80 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,20-3,30 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,85-2,95 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,05-2,20 (1H, brs), 1,30-1,70 (13H, m), 0,35-0,60 (4H, m).

Intermedio 47-6: (3-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-Butilo



ES 3 023 540 T3

A una solución de 3-metil piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (5g, 18,03 mmol) en THF (70 mL) se agregó 1M LHMDs en THF (19,83 mL, 19,83 mmol) por goteo, a -78 °C en 30 min. Se agitó la mezcla a -78 °C por otros 30 min. Luego se agregó 1,1-difluoro-2-yodoetano (6,92 g, 36,1 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante otras 2 h. Luego se permitió que la temperatura aumentara lentamente a TA, y se permitió que la mezcla se agitara a TA durante la noche. La reacción luego se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). Se eliminó la mayor parte del THF a presión reducida. Se extrajo el residuo con acetato de etilo (30 mL*2), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 5 % a 20 % EtOAc en hexano en 40 min) para proporcionar 3-metil 3-(2,2-difluoroetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (47-1). LC-MS: $[M+H]^+ = 341,9$.

A una solución de 3-metil 3-(2,2-difluoroetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (47-1) (6 g, 17,58 mmol) en metanol (50 mL) se agregó hidróxido de litio (4,21 g, 176 mmol) en agua (30 mL). Se agitó la mezcla a TA durante la noche y se eliminó el solvente. Se diluyó el residuo con agua (20 mL), luego se lavó la mezcla con acetato de etilo (5 mL) y se acidificó la capa acuosa con HCl a PH=3. Luego se extrajo la mezcla con DCM (20 mL*3). Se secó la capa orgánica combinada en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(2,2-difluoroetil)piperidina-3-carboxílico en bruto (47-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 328,1$.

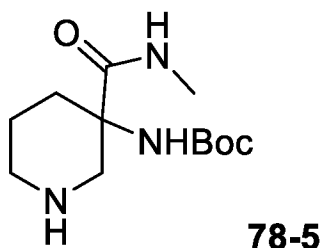
A una solución del ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(2,2-difluoroetil)piperidina-3-carboxílico (47-2) (5 g, 15,28 mmol) en tolueno (70 mL) se agregó TEA (4,26 mL, 30,6 mmol) y DPPA (3,70 mL, 16,80 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C con protección de nitrógeno por 2 hr. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (60 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (60 mL). Se secó la fase orgánica en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(2,2-difluoroetil)-3-isocianatopiperidina-1-carboxilato de bencilo en bruto (47-3). LC-MS: $[M+H]^+ = 325,1$.

A una solución de 3-(2,2-difluoroetil)-3-isocianatopiperidina-1-carboxilato de bencilo (47-3) (5,7 g, 12,30 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agregó 6M HCl (25 mL, 150 mmol). Se agitó la mezcla a 45 °C por 30 hr. Se enfrió la mezcla a ta y se diluyó con 20ml de agua. Luego se lavó con acetato de etilo (5 mL). Se basificó la fase acuosa con hidróxido de sodio para ajustar el valor del pH a 9. Luego se extrajo la mezcla con DCM (30 mL*3). Se combinó la capa orgánica y se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo en bruto (47-4). LC-MS: $[M+H]^+ = 299,2$.

A una solución de 3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (intermedio 47-4) (4 g, 13,41 mmol) en DCM (50 mL) se agregó Boc-anhídrido (4,67 mL, 20,11 mmol) y DIPEA (7,03 mL, 40,2 mmol) a TA en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20h. Se enfrió la mezcla a TA y se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 5 % a 20 % EtOAc en hexano en 30 min) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (47-5). LC-MS: $[M+H]^+ = 399,0$.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (47-5) (4 g, 10,04 mmol) en metanol (50 mL) se agregó 10 % Pd(OH)₂ en carbono, húmedo (1,410 g, 0,502 mmol), se agitó la mezcla a ta por 3 hr en un globo de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar (3-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo en bruto (Intermedio 47-6). LC-MS: $[M+H]^+ = 265,0$.

Intermedio 78-5: 3-(metilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo metílico



A una solución de (NH₄)₂CO₃ (2,13 g, 22 mmol) en H₂O (8 mL) se agregó otra solución de 1-bencilpiperidin-3-ona (500 mg, 2 mmol) en EtOH (8 mL). Luego se agregó por goteo cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (0,74 mL, 5,5 mmol) a la mezcla a TA. Se agitó la mezcla resultante a 70 °C por 16h. Se eliminó EtOH al vacío. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (20 mL*3). Se lavó la capa orgánica con H₂O (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se obtuvo el residuo recristalizado a partir de EtOAc: PE (1: 5) para proporcionar 7-bencil-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (78-1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 – 7,17 (m, 5H), 3,54 (dd, J = 29,8, 13,2 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,08 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 1,88 – 1,59 (m, 4H). LC-MS (UV 214): (M+H)⁺ = 260,1

ES 3 023 540 T3

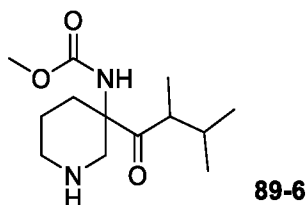
Se calentó una mezcla de 7-bencil-1,3,7-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona (78-1) (1 g, 3,86 mmol) en 10 M de solución acuosa de KOH 2,0 M a 120 °C por 16h. Se enfrió la mezcla a TA. Se agregó solución conc. de HCl (12,0 M en H₂O) a la mezcla para ajustar el pH =4~5. Se eliminó el H₂O al vacío. Luego se lavó el residuo con una solución de MeOH: DCM (10 %, 30 mL) y se filtró. Se secó el filtrado en Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar ácido 3-amino-1-bencilpiperidina-3-carboxílico en bruto (78-2). LC-MS [M+H]⁺ =235,3.

Se agitó una mezcla de ácido 3-amino-1-bencilpiperidina-3-carboxílico (78-2) (5,7g, 24,33 mmol), K₂CO₃ (13,45g, 97,31 mmol), Boc₂O (8,2 mL, 36,49 mmol), THF (100 mL) y H₂O (100 mL) a TA por 16h. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con combi-flash (gel de sílice, KMnO₄, NH₃.H₂O: MeOH: DCM, 20: 100: 1000) para proporcionar ácido 1-bencil-3-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-3-carboxílico (78-3). LC-MS: [M+H]⁺ =335,3.

A una solución de ácido 1-bencil-3-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-3-carboxílico (78-3) (670 mg, 2,00 mmol), HATU (1,5 g, 4,00 mmol) y DIPEA (778 mg, 6,00 mmol) en DCM (20 mL), se agregó CH₃NH₂ (35 % en MeOH, 2 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con NaHCO₃ sat. ac. (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en PE en 30min) para proporcionar 1-bencil-3-(metilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (78-4). LC-MS: [M+H]⁺ = 348,3.

A una solución de 1-bencil-3-(metilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (78-4) (290 mg, 0,836 mmol) en EtOH (10 mL) se agregó Pd(OH)₂ (87 mg). Se agitó la mezcla resultante a TA por 4h en atmósfera de H₂. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar 3-(metilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo metílico en bruto (Intermedio 78-5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,61-2,60 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 3H), 1,53-1,51 (m, 1H), 1,38 (s, 9 H), 1,27-1,25 (m, 1 H). LC-MS (UV 214): [M+H]⁺ = 258,4.

Intermedio 89-6: (3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidin-3-il)carbamato de metilo



A una solución de 3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (10 g, 47,6 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (100 mL) se agregó 1M LiHMDS (71,4 mL, 71,4 mmol, 1,5 eq) por goteo a -78 °C en nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C por 40 min. Luego se agregó 3-metilbutanal (6,1 g, 71,4 mmol, 1,5 eq.) en una porción a -78 °C. Luego se agitó la mezcla a TA por 4 h. Se inactivó la mezcla con agua (200 mL), se extrajo con EA (100 mL*2), se lavó con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 92/8 a 90/10 a 70/30) para proporcionar 3-ciano-3-(1-hidroxi-3-metilbutil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,57 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 4,24-3,93 (m, 1,5H), 3,56 (dd, *J* = 1,6, 10,8 Hz, 0,5H), 3,52-3,42 (m, 0,5H), 3,09-2,56 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 0,5H), 2,01-1,82 (m, 1,5H), 1,78-1,53 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,41-1,29 (m, 1H), 0,99 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 3H), 0,95-0,89 (m, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 297,2

A una solución de 3-ciano-3-(1-hidroxi-3-metilbutil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-1) (5,5 g, 18,5 mmol, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (100 mL) se agregó DMP (11,8 g, 27,8 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se diluyó la mezcla con H₂O (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (200 mL), se secaron el sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron con combi-flash (PE/EA = 80/20) para proporcionar 3-ciano-3-(3-metilbutanoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,59-3,90 (m, 2H), 3,22-2,92 (m, 1H), 2,87-2,58 (m, 3H), 2,29-2,03 (m, 2H), 1,98-1,69 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,03-0,89 (m, 6H). LC-MS: [M+H]⁺ = 295,1.

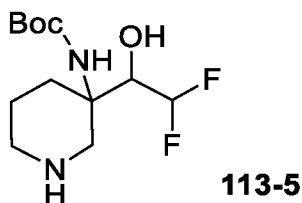
A una solución de 3-ciano-3-(3-metilbutanoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-2) (3,3 g, 11,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 mL) se agregó LiHMDS (12,3 mL, 12,3 mmol, 1,1 eq. 1M en THF) por goteo a -78 °C en N₂. Se agitó la mezcla a -78 °C por 20 min. Luego se agregó Mel (1,8 g, 12,3 mmol, 1,1 eq.) a la mezcla. La mezcla se agitó a TA por otras 4 h. Se inactivó la reacción con H₂O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL*2). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron con combi-flash (5 % EtOAc en hexano) para proporcionar 3-ciano-3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-3). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,50-4,02 (m, 2H), 3,23-2,64 (m, 3H), 2,27-1,72 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,16-1,06 (m, 3H), 1,01-0,88 (m, 6H). LC-MS: [M+H]⁺ = 310,2.

A una mezcla de 3-ciano-3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-3) (3,3 g, 11 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (40 mL) se agregó NaOH (21 mL, 21 mmol, 1M/L) y H₂O₂ (17 mL, 30 % solución ac.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se inactivó la mezcla con Na₂SO₃ saturado acuoso (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (150 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (15 %-30 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-carbamoil-3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15 (brs, 1H), 5,35 (brs, 1H), 4,78-2,28 (m, 5H), 1,94-1,57 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,00 (dd, J = 7,2, 20,0 Hz, 3H), 0,90-0,80 (m, 6H). LC-MS: [M+H]⁺ = 327,0.

A una solución de 3-carbamoil-3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-4) (1,37 g, 4,2 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (30 mL) se agregó PhI(OAc)₂ (1,6 g, 5,04 mmol, 1,2 eq.) y KOH (589 mg, 10,5 mmol, 2,5 eq.). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 minutos. Se agitó la mezcla a TA por otras 2 h. Se diluyó la mezcla con H₂O (40 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (40 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (20 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-(2,3-dimetilbutanoil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-5). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 4,74-4,42 (m, 1H), 4,14-3,91 (m, 1H), 3,80-3,48 (m, 3H), 3,29-3,12 (m, 1H), 2,96-2,64 (m, 2H), 1,98-1,50 (m, 5H), 1,43 (s, 9H), 1,01-0,85 (m, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 357,1.

A una solución de 3-(2,3-dimetilbutanoil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (89-5) (500 mg, 1,40 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 mL) se agregó TFA (10 mL) a TA. Se agitó la mezcla a TA por 30 minutos. Se concentró la mezcla al vacío y se diluyó con H₂O (15 mL), se basificó con NH₃-H₂O a pH = 11, se extrajo con CHCl₃/i-PrOH (3:1, 20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar (3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 89-6). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,63 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 3H), 0,91-0,74 (m, 6H). LC-MS: [M+H]⁺ = 257,1.

Intermedio 113-5: (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-Butilo



A una solución de 3-etil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (5,0 g, 12,30 mmol) en THF (80 mL) y metanol (80 mL), se agregó cloruro de litio (10,43 g, 246 mmol) y tetrahidroborato de sodio (9,31 g, 246 mmol) a ta en atmósfera de N₂, se agitó la reacción a TA por 18 h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (50 mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en PE en 30min) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (113-1). LC-MS: [M+H]⁺ = 365,2.

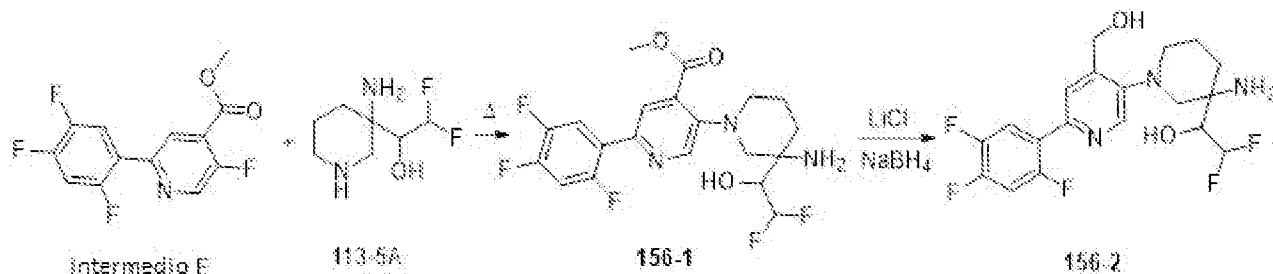
A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (113-1) (6,2 g, 17,01 mmol) en DCM (50 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (14,43 g, 34,0 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂, se agitó la mezcla de reacción a TA por 2h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con 30ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (40 mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 40 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (113-2). LC-MS: [M+H]⁺ = 362,1.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (113-2) (3 g, 8,28 mmol) y (difluoro(fenilsulfonil)metil)trimetilsilano (4,38 g, 16,56 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó una solución de TBAT (0,447 g, 0,828 mmol) en 15 mL de THF anhidro por goteo a -78 °C en atmósfera de N₂. Luego de la adición, se calentó lentamente la mezcla de reacción a ta y se agitó a ta durante 18h en atmósfera de N₂. Y luego se agregó TBAF (10,76 mL, 10,76 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta por otros 30min. La mezcla de reacción fue solución de NaCl sat. diluida, se extrajo con EtOAc (50 mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en hexano en 40min) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil) piperidina-1-carboxilato de bencilo (113-3). LC-MS: [M+H]⁺ = 555,2.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil) piperidina-1-carboxilato de bencilo (113-3) (2,4 g, 4,33 mmol) en DMF (50 mL), se agregaron 40 mL de solución amortiguadora de HOAc/NaOAc (1:1) (4 mol/L). Se agregaron virutas de magnesio (1,578 g, 64,9 mmol) en partes. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 4h. Se inactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 40 % EtOAc en PE en 40min) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (113-4). LC-MS: [M+H]⁺ = 415,2.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (113-4) (1,0g, 2,413 mmol) en MeOH (50 mL) se agregó Pd(OH)₂ (0,068 g, 0,483 mmol) a TA, se agitó la mezcla de reacción a TA por 0,5 h en atmósfera de H₂. Se filtró y se concentró la mezcla de reacción para proporcionar (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 113-5). LC-MS: [M+H]⁺ = 281.

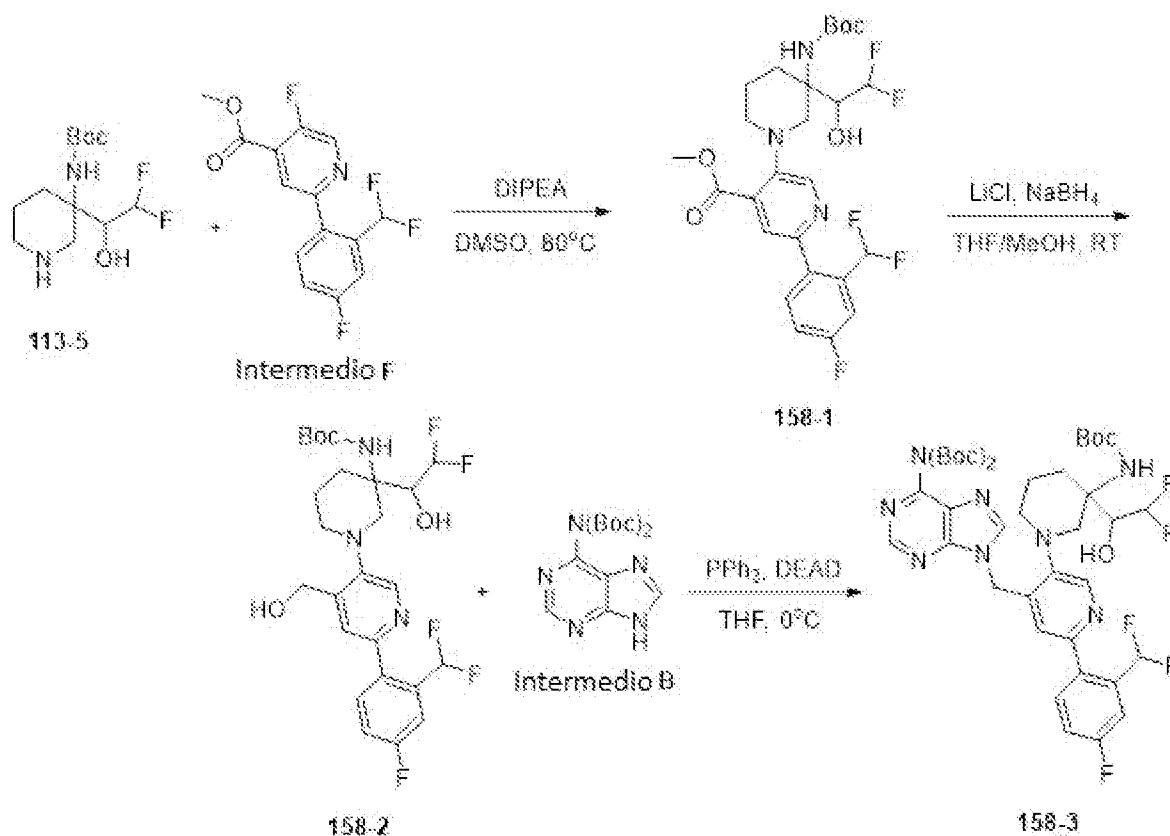
Intermedio 156-2: 1-(3-amino-1-(4-(hidroximetil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol



A una mezcla de 5-fluoro-2-(2,4,5-trifluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio E) (2,5 g, 8,77 mmol) y 1-(3-aminopiperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Intermedio 113-5A) (3,58 g, 8,77 mmol) en DMSO (40 ml) se agregó DIPEA (40 ml, 229 mmol). Se calentó la mezcla a 100 °C por 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se trató con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo, se eluyó con EtOAc en n-hexano (0 a 50 %) para proporcionar 5-(3-amino-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,4,5-trifluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 156-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,09 - 7,98 (m, 1H), 7,92 (ddd, J = 11,3, 9,1, 7,2 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 5,92 (td, J = 55,2, 3,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (td, J = 12,9, 3,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,11 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J = 12,2, 10,2, 3,2 Hz, 1H), 2,02 (tdd, J = 15,2, 9,7, 4,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,65 (m, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 446,1.

A una mezcla de 5-(3-amino-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,4,5-trifluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 156-1) (3,2 g, 7,18 mmol) y LiCl (6,09 g, 144 mmol) en MeOH (100 ml) y THF (100 ml) se agregó NaBH₄ (5,44 g, 144 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 4 hrs. La LC-MS indicó que se consumió la mayor parte de sm. Se inactivó la mezcla con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml*4). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado. Se concentró y se purificó el filtrado, eluyó con MeOH en DCM (0 a 10 %) para proporcionar 1-(3-amino-1-(4-(hidroximetil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Intermedio 156-2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 7,89 (ddd, J = 11,2, 9,1, 7,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 10,2, 6,5 Hz, 1H), 5,92 (td, J = 55,2, 3,6 Hz, 1H), 5,12 - 4,62 (m, 2H), 3,68 (td, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 25,6, 10,6 Hz, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,09 - 1,72 (m, 4H). LC-MS: [M+H]⁺ = 418,2, 419,1.

Intermedio 158-3: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo

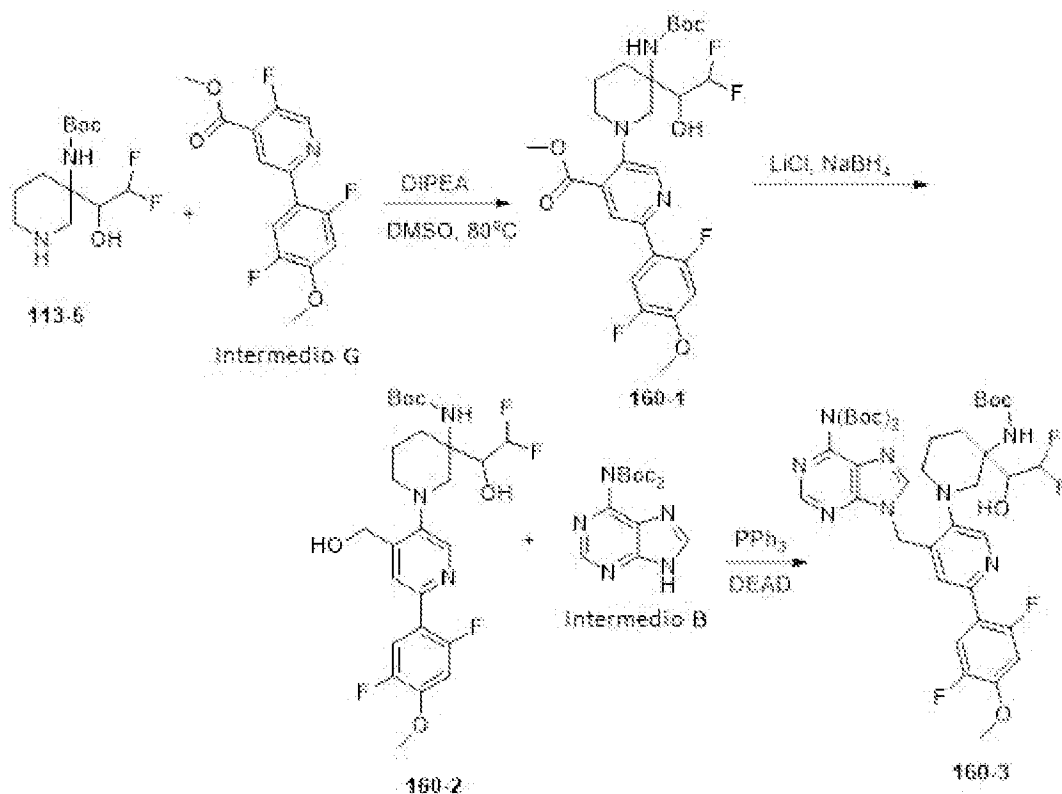


A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 113-5) (1,828 g, 4,48 mmol) y 2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio F) (1,34 g, 4,48 mmol) en DMSO (15 mL) se agregó DIPEA (15,64 mL, 90 mmol) a TA, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 8 hr en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL*3), salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 40 min) para proporcionar 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 158-1). LC-MS: [M+H]⁺ =460,1.

A una solución de 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 158-1) (1,5g, 3,27 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL), se agregó NaBH₄ (2,471 g, 65,3 mmol) y LiCl (2,77 g, 65,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C por 2 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con 30ml de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH DCM en 30 min) para proporcionar (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 158-2). LC-MS: [M+H]⁺ =432.

A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 158-2) (500 mg, 1,159 mmol), Intermedio B (389 mg, 1,159 mmol) y PPh₃ (912 mg, 3,48 mmol) en THF (50 mL), se agregó DEAD (0,550 mL, 3,48 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se concentraron para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 158-3). LC-MS: [M+H]⁺ =749.

Intermedio 160-3: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



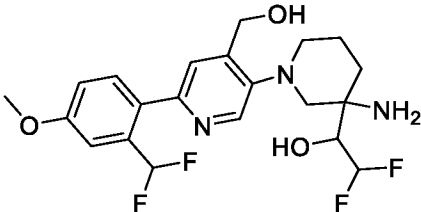
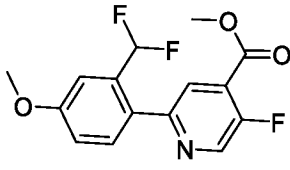
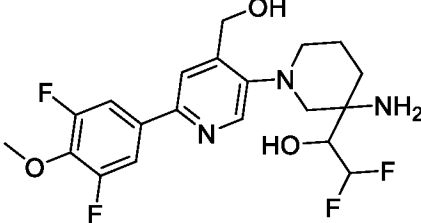
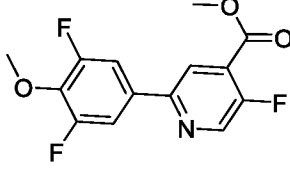
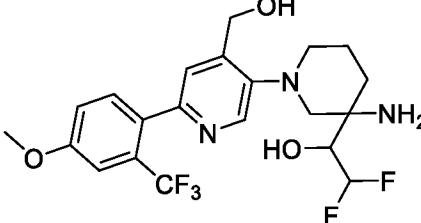
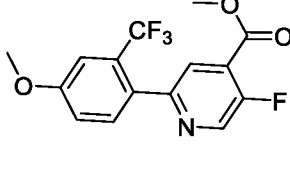
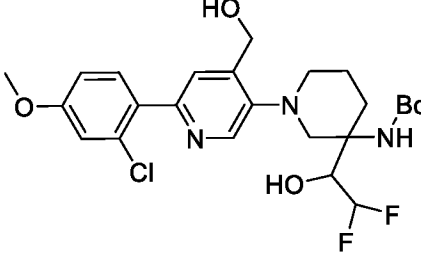
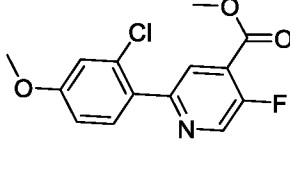
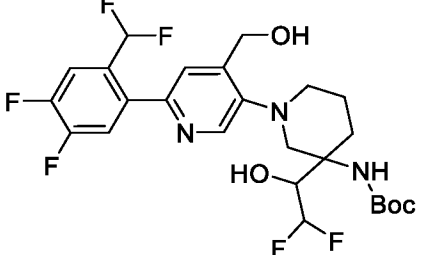
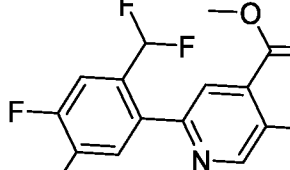
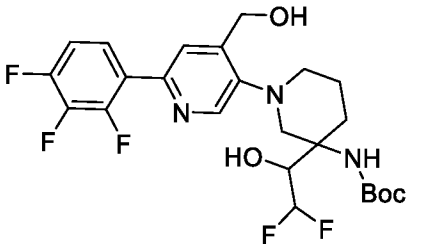
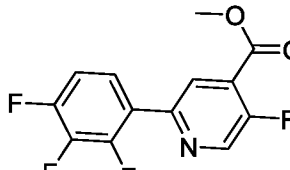
A una solución de 2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio G) (2,0 g, 6,73 mmol) y (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 113-5) (2,263 g, 8,07 mmol) en DMSO (10 mL) se agregó DIPEA (23,50 mL, 135 mmol) en atmósfera de N₂ y se agitó la mezcla de reacción a 120 °C por 6 hrs. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en Na₂SO₄, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en n-hexano en 30 min) para proporcionar 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 160-1). LC-MS: [M+H]⁺ = 558,1.

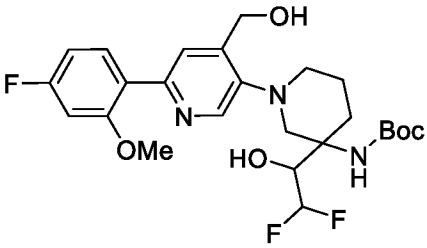
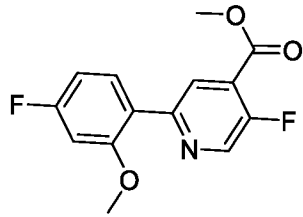
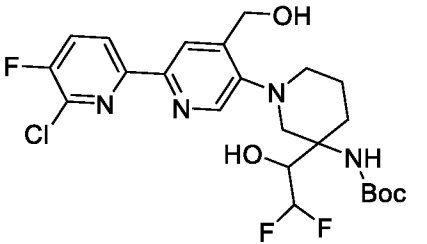
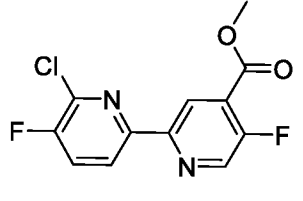
A una solución de 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 160-1) (1,9 g, 3,41 mmol) en THF (30 mL) y metanol (30 mL) se agregó LiCl (0,068 g, 3,41 mmol) y NaBH₄ (0,068 g, 3,41 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h en N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 60 % EtOAc en n-hexano en 40 min) para proporcionar (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil) piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 160-2). LC-MS: [M+H]⁺ = 530,2.

A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 160-2) (1,2 g, 2,3 mmol), Intermedio B (0,76 g, 2,3 mmol) y PPh₃ (1,783 g, 6,80 mmol) en THF (20 mL) se agregó DEAD (1,1 mL, 6,8 mmol) por goteo a 0 °C en atmósfera de N₂, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 hr en atmósfera de N₂. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en Na₂SO₄, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en n-hexano en 50 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 160-3). LC-MS: [M+H]⁺ = 847,3.

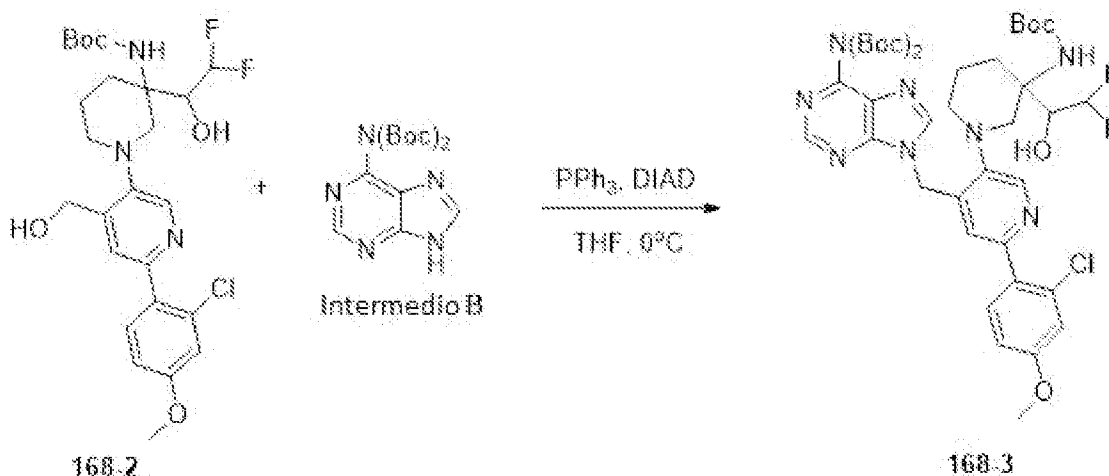
Se prepararon los siguientes intermedios siguiendo procedimientos análogos a la preparación de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil) piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 160-2), de la reacción con el correspondiente fluoroisonicotinato con 1-(3-aminopiperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Intermedio 113-5A) (Intermedios n.º 162-2, 164-2 y 166-2) o (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 113-5) (Intermedios n.º 168-2, 170-2, 172-2).

ES 3 023 540 T3

Intermedio n.º			LC-MS
162-2		 (Intermedio H)	[M+H] ⁺ = 444,2, 445,2
164-2		 (Intermedio I)	[M+H] ⁺ = 430,1
166-2		 (Intermedio J)	[M+H] ⁺ = 462,1
168-2		 (Intermedio K)	[M+H] ⁺ = 528,2
170-2		 (Intermedio L)	[M+H] ⁺ = 550,2
172-2		 (Intermedio M)	[M+H] ⁺ = 518,2

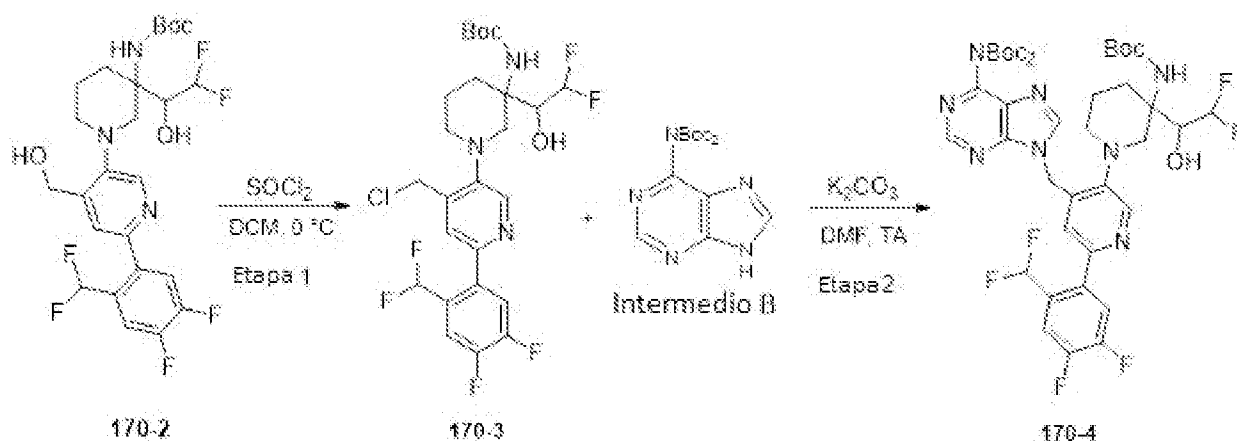
Intermedio n.º			LC-MS
174-2		 (Intermedio N)	[M+H] ⁺ = 512,0
175-2		 (Intermedio O)	[M+H] ⁺ = 517,1

Intermedio 168-3: (tert-butoxycarbonyl)(9-((5-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



A una solución de (1-(6-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 168-2) (0,5 g, 0,947 mmol, 1,0 eq), Intermedio B (0,318 g, 0,947 mmol, 1,1 eq) y n-PPh₃ (0,745 g, 2,84 mmol, 3 eq) en THF (20 mL), se agregó DIAD (0,552 mL, 2,84 mmol, 3 eq) por goteo a 0 °C en N₂ durante 20 min, luego de la adición de la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 mL de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se concentraron para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 20 % a 70 % EtOAc en n-hexano en 50 min) para proporcionar (tert-butoxycarbonyl)(9-((5-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 168-3). LC-MS: [M+H]⁺ = 845,4.

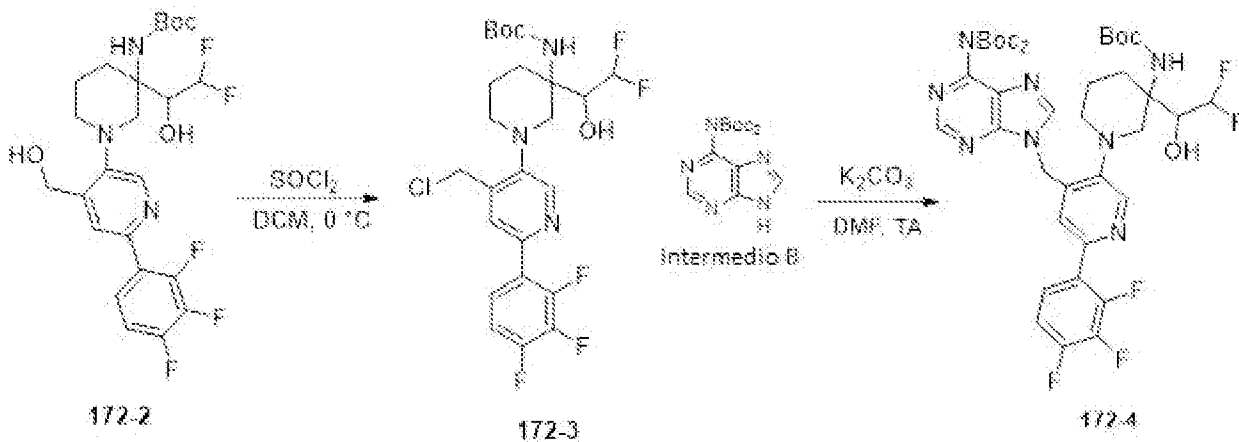
Intermedio 170-4: (tert-butoxycarbonyl)(9-((5-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



Etapa 1. A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 170-2) (0,22 g, 0,40 mmol, 1,0 eq) en DCM seco (5 mL) se agregó por goteo cloruro de tionilo (0,146 mL, 2,02 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución sat. de K_2CO_3 , se extrajo con DCM, se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL $\times$ 2) y se secó en Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(clorometil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 170-3). LC-MS: $[M+H]^+ = 568,1$.

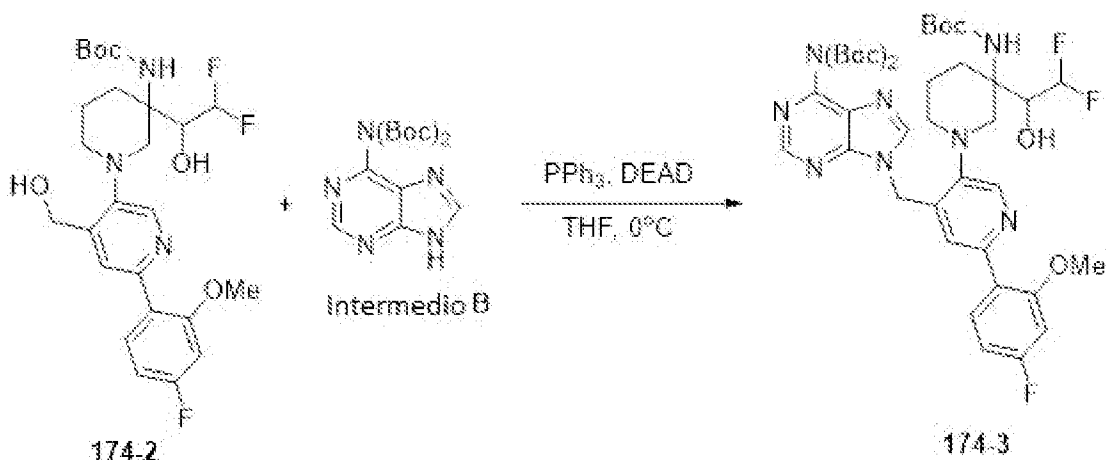
Etapa 2. Se agitó una suspensión de (1-(4-(clorometil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 170-3) (0,24 g, 0,42 mmol, 1,0 eq), intermedio B (0,14 g, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (0,175 g, 1,27 mmol, 3,0 eq) en DMF seco (5 mL) a TA durante 16 h y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL $\times$ 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL $\times$ 3), salmuera (10 mL) y se secaron en Na_2SO_4 . Filtrado y concentración. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 70 % EtOAc en m-hexano en 50 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 170-4). LC-MS: $[M+H]^+ = 867,3$.

Intermedio 172-4: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



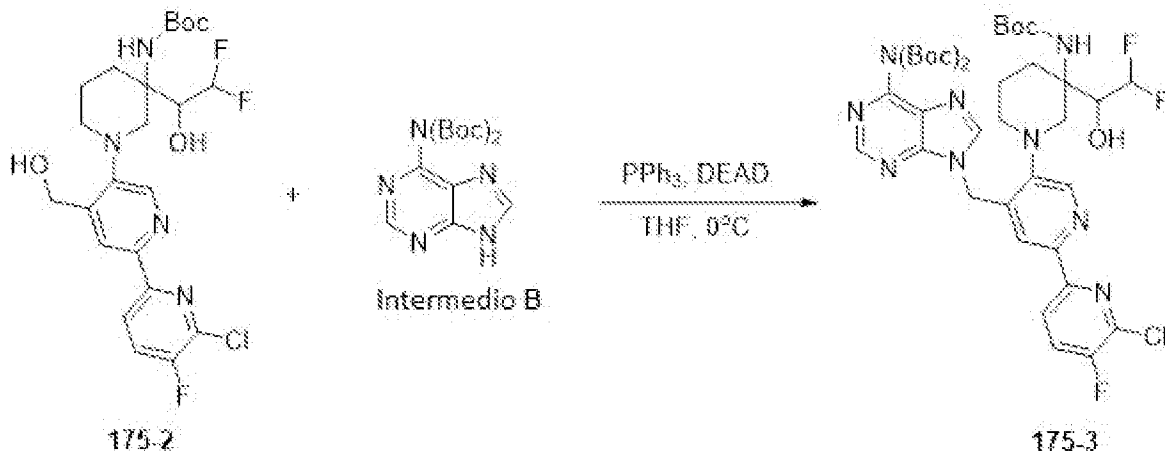
Se obtuvo (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 172-4) siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Intermedio 170-4 a partir de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(4-(hidroximetil)-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 172-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 835,2$.

Intermedio 174-3: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 174-2) (310 mg, 0,61 mmol), Intermedio B (203 mg, 0,61 mmol) y PPh_3 (477 mg, 1,82 mmol) en THF (10 mL), se agregó DEAD (0,288 mL, 1,82 mmol) por goteo a 0 °C, luego de la adición se agitó la mezcla de reacción a TA durante 0,5 hr en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con 20 mL de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se concentraron para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 70 % EtOAc en PE en 50 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 174-3). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 829,2$.

Intermedio 175-3: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



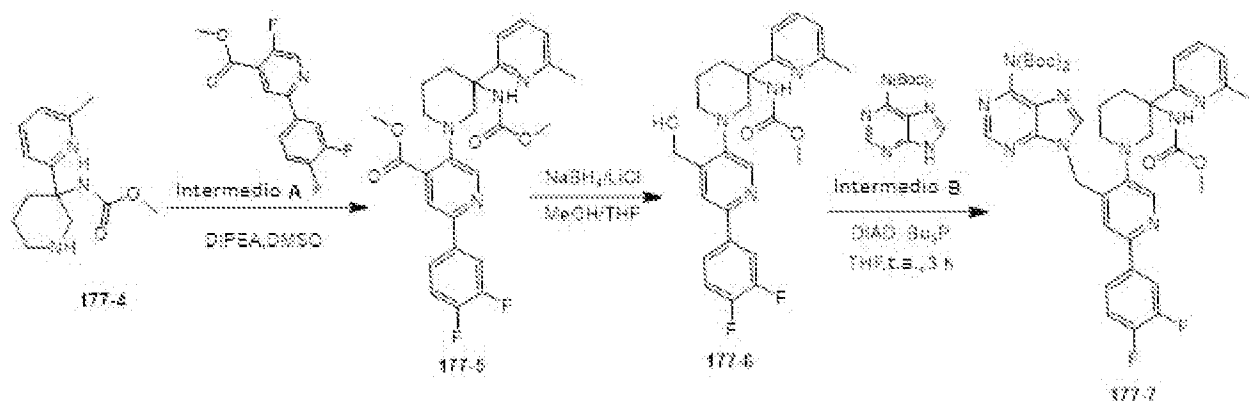
Se obtuvo (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 175-3) siguiendo los procedimientos análogos al Intermedio 174-3. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 834,1$.

Intermedio 177-4: Clorhidrato de (3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo

Intermedios 177-5: 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo

Intermedio 177-6: (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo

Intermedio 177-7: (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



A una solución de 3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3,00 g, 14,3 mmol, 1,0 eq.) y 2-fluoro-6-metilpiridina (1,66 g, 14,9 mmol, 1,05 eq.) en THF (30 mL) se agregó por goteo KHMDS (17 mL, 17 mmol, 1,2 eq., 1M en THF) a -70 °C en atmósfera de N₂. Se permitió que la mezcla resultante se calentara a 25 °C y se agitó durante 12 h. Se inactivó la reacción con agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (30 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con combi flash (20 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-ciano-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (177-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,61-4,14 (m, 2H), 3,54-3,21 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,51 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 302,0.

A una solución de 3-ciano-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (177-1) (2,70 g, 8,97 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (30 mL) se agregó NaOH (10 mL, 1M) y H₂O₂ (5 mL, 30 %). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h, se inactivó con Na₂SO₃ sat. (100 mL) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se concentró la mezcla resultante al vacío para eliminar MeOH. Se extrajo la acuosa con EtOAc (1000 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con gel de sílice (PE/EtOAc 5/1 a 1/1) para proporcionar 3-carbamoi-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (177-2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,48 (brs, 1H), 4,67-4,24 (m, 1H), 3,91-3,43 (m, 2H), 3,21-2,95 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,32-2,02 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 320,1.

A una solución de 3-carbamoi-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (177-2) (2,40 g, 7,51 mmol, 1,0 eq.) y KOH (1,05 g, 18,8 mmol, 2,5 eq.) en MeOH (30 mL) se agregó PhI(OAc)₂ (2,42 g, 7,51 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 16 h. Se concentró la reacción al vacío. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (PE/EtOAc 10/1 a 3/1) para proporcionar 3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (177-3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,31-3,98 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,14-2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,48-2,09 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,50 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 350,3.

A una mezcla de 3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (177-3) (1,5 g, 4,30 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 mL) se agregó HCl/dioxano (10 mL, 4M), y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 1 hora. Se concentró la mezcla al vacío para proporcionar clorhidrato de (3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 177-4). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,48-8,39 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 250,0.

A una solución de clorhidrato de (3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 177-4) (1,22 g, 4,27 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (10 mL) se agregó DIEA (3,86 g, 29,9 mmol, 7,0 eq.) y 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (1,14 g, 4,27 mmol, 1,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mLx3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA 10/1 a 3/1) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (177-5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (brs, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 497,3.

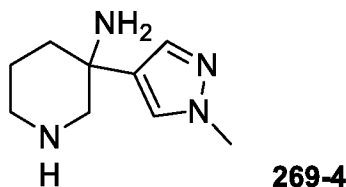
A una mezcla de 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (177-5) (600 mg, 1,21 mmol, 1,0 eq.) y LiCl (512 mg, 12,1 mmol, 10 eq.) en MeOH/THF (20 mL, v/v = 1/1) se agregó NaBH₄ (914 mg, 24,2 mmol, 20 eq.). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. Se inactivó la reacción con agua (50 mL), y se

ES 3 023 540 T3

extrajo con EtOAc (20 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (177-6). LC-MS: [M+H]⁺ = 469,1.

A una solución de (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (177-6) (500 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.), Intermedio B (537 mg, 1,60 mmol, 1,5 eq.) y Bu₃P (324 mg, 1,60 mmol, 1,5 eq.) en THF (10 mL) se agregó DIAD (324 mg, 1,60 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h. Se concentró la reacción al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyentes: PE/EA 10/1 a 3:1) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (177-7). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,47 (s, 18H). LC-MS: [M+H]⁺ = 786,3.

Intermedio 269-4: 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-3-amina



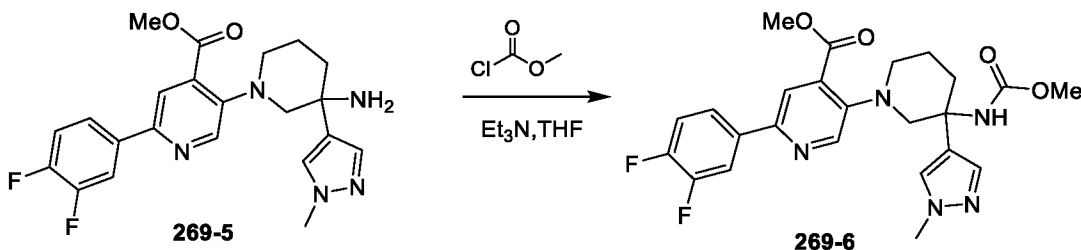
A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (10,0 g, 68 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 mL) se agregó NaH (5,44 g, 136 mmol, 1,5 eq) a 10 °C. Luego de 30 min, se agregó MeI (15,0 g, 102 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla a 30-35 °C durante 2hr, se inactivó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mLx3). Se secó la capa orgánica combinada en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (269-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,43 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (269-1) (10,6 g, 66,1 mmol, 1,1 eq) en THF (140 mL) se agregó n-BuLi (29,4 mL, 72,1 mmol, 1,2 eq, 2,5 M en THF) a -70 °C en N₂. Luego de 30 min, se agregó una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (14,0 g, 60,1 mmol, 1,0 eq) en THF (10 mL). Se agitó la reacción a -70 °C durante 2hr. Se inactivó la reacción con agua (200 mL), se extrajo con EtOAc (200 mLx3). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con combi flash (70-90 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (269-2). LC-MS: [M+H]⁺ = 316,1.

A una mezcla de NaN₃ (1,3 g, 19 mmol, 2,0 eq.) en DCM (30 mL) se agregó TFA (6,00 g, 47,6 mmol, 5,0 eq) a 0 °C. Luego de 10 min, se agregó una solución de 3-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (intermedio 269-2) (3,00 g, 9,52 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 mL). Se agitó la mezcla resultante a 30-35 °C durante 16hr. Se inactivó la reacción con NH₃.H₂O (3 mL), se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (300 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con Combi Flash (40 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-azido-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (269-3). LC-MS: [M+H]⁺ = 341,1.

Se agitó una mezcla de 3-azido-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (269-3) (1,00 g, 2,9 mmol, 1,0 eq.) y Pd/C (100 mg, 10 % humedad) en EtOAc (10 mL) con globo de H₂ a 30-35 °C durante 16 hr. Se filtró Pd/C y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-3-amina (Intermedio 269-4).

Intermedio 269-6: 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo

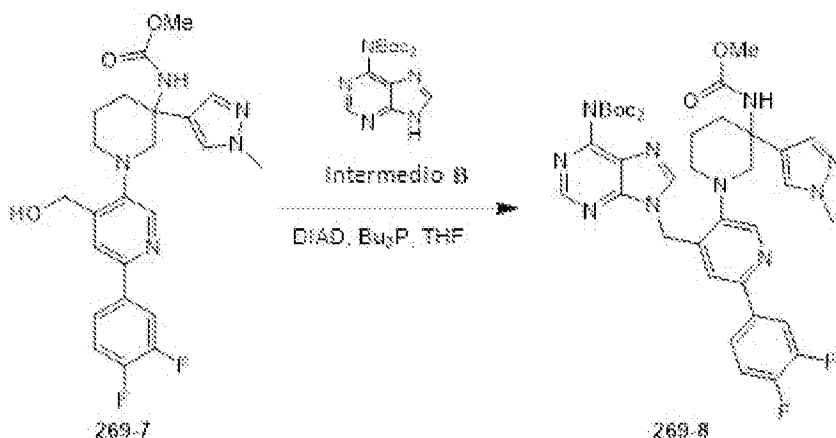


ES 3 023 540 T3

5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato (Intermedio 269-5) se preparó siguiendo procedimientos análogos a los de la preparación del Intermedio 177-5 y los intermedios correspondientes. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,65-1,90 (m, 3H).

A una solución del Intermedio 269-5 (500 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (400 mg, 3,51 mmol, 3,0 eq) en THF (10 mL) se agregó carbonoclorhidrato de metilo (200 mg, 1,75 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. Se agitó la reacción a 25-30 °C durante 1hr. Se inactivó la reacción con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Se secó la capa orgánica combinada en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con combi flash (60 % EtOAc en PE) para proporcionar el Intermedio 269-6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 6,66 (brs, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 2,85-3,10 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486,3$.

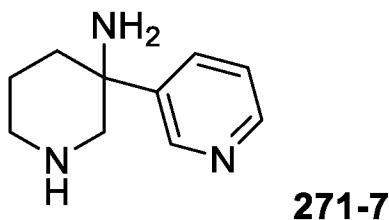
Intermedio 269-8: (tert-butoxicarbonil)(1-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)carbamato de tert-butilo



Se preparó (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 269-7) siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Intermedio 177-6 y los intermedios correspondientes. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458,2$.

Se preparó el Intermedio 269-8 con un procedimiento similar al del intermedio 177-7 en el ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-6 con el intermedio 269-7. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 717,4$.

Intermedio 271-7: 3-(piridin-3-il)piperidin-3-amina



A una solución de nicotinaldehído (17,85 g, 166,7 mmol, 1,0 eq.) en THF (250 mL) a -78 °C en atmósfera de N_2 se agregó una solución de bromuro de 3-butenil magnesio (400 mL, 200 mmol, 0,5M, 1,2 eq.) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 2h, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (300 mL) y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL*2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró *al vacío*. Se purificó el residuo con Combi-flash (EA en PE: 30~50 %) para proporcionar 1-(piridin-3-il)pent-4-en-1-ol (271-1). ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 8,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 8,0$ Hz y 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 4,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 5,90-5,79 (m, 1H), 5,06 (dd, $J = 1,6$ Hz y 17,2 Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 1,2$ Hz y 10,4 Hz, 1H), 4,77 (dd, $J = 5,6$ Hz y 8,0 Hz), 2,34 (brs, 1H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H).

A una solución de 1-(piridin-3-il)pent-4-en-1-ol (271-1) (10 g, 61,27 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (200 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (38,98 g, 91,9 mmol, 1,5 eq) en porciones a 16-24 °C, se agitó la suspensión durante 30 min a 16-24 °C. Se

ES 3 023 540 T3

vertió la mezcla en una solución saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), se enlenteció y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (100 mL*2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante Combi-flash (EA en PE: 20~30 %) para proporcionar 1-(piridin-3-il)pent-4-en-1-ona (271-2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz): δ 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 8,23 (dt, $J = 8,0$ Hz y 2,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 4,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 2,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,55-2,48 (m, 2H).

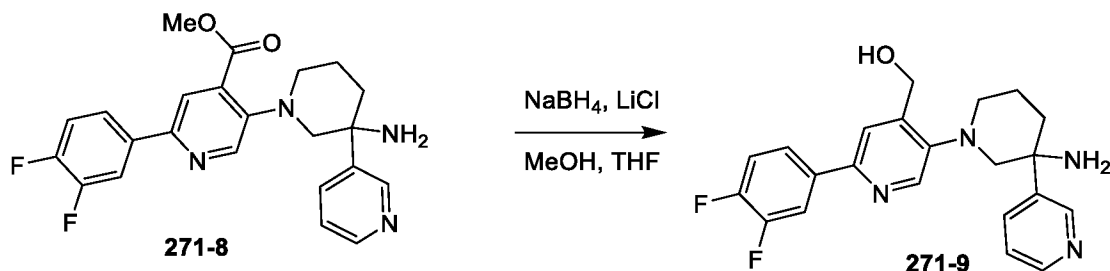
A una mezcla de 1-(piridin-3-il)pent-4-en-1-ona (271-2) (8,64 g, 53,6 mmol, 1eq) y 2-metilpropano-2-sulfinamida (12,99 g, 107,2 mmol, 2,0 eq) en THF anhidro (120 mL) se agregó etóxido de titanio (30,57 g, 134,0 mmol, 2,5 eq), se llevó a reflujo la mezcla de reacción durante 16h a 80 °C. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (300 mL) y se agitó durante 30 min. Se filtró la mezcla mediante una almohadilla de celite y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (200 mL*2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante Combi-flash (EA en PE: 20~30 %) para proporcionar (E)-2-metil-N-(1-(piridin-3-il)pent-4-en-1-ilideno)propano-2-sulfinamida (271-3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 4,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 5,93-5,81 (m, 1H), 5,09-5,01 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 2H).

A una solución de (E)-2-metil-N-(1-(piridin-3-il)pent-4-en-1-ilideno)propano-2-sulfinamida (271-3) (9,85 g, 37,3 mmol, 1eq) en THF anhidro (120 mL) a -78 °C se agregó una solución de bromuro de vinilmagnesio (90 mL, 90 mmol, 2,4eq, 1M en Et_2O) por goteo, se agitó la mezcla resultante durante 2h a -78 °C. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio saturado (200 mL). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (100 mL*3), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (100 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante Combi-flash (EA en PE: 30~70 %) para proporcionar 2-metil-N-(3-(piridin-3-il)hepta-1,6-dien-3-il)propano-2-sulfinamida (271-4). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz): δ 8,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 4,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 10,8$ Hz y 17,2 Hz, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,37 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,05-4,96 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

A una solución de 2-metil-N-(3-(piridin-3-il)hepta-1,6-dien-3-il)propano-2-sulfinamida (271-4) (6,90 g, 23,6 mmol, 1,0 eq) en metanol (400 mL) a -78 °C se la llevó a burbujeo con O_3 hasta que la solución fue azul. Se eliminó el exceso de O_3 con N_2 . Se concentró la mezcla al vacío para eliminar alrededor de 200 mL de metanol. Se agregaron difenilmetanilamina (6,48 g, 35,4 mmol, 1,5 eq), cianoborohidruro de sodio (3,72 g, 59,0 mmol, 2,5 eq) y ácido acético (1,42 g, 23,6 mmol, 1,0 eq) a la solución anterior y se agitó la mezcla de reacción durante 16h a 11-17 °C. Se concentró la mezcla al vacío, se diluyó el residuo con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (100 mL*3). Se concentró la capa orgánica combinada al vacío, se purificó el residuo con Combi-flash (EA en PE: 30~100 %) para proporcionar N-(1-benzhidril-3-(piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (271-6). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz): δ 8,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 8,0$ Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 5,53 (brs, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,58 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=448,2$.

A una solución de N-(1-benzhidril-3-(piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (271-6) (2,34 g, 5,23 mmol, 1,0 eq.) en TFA (24 mL) se agregó Et_3SiH (4,68 mL), se agitó la mezcla de reacción durante 16h a 80 °C. Se concentró la mezcla al vacío, se diluyó el residuo con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL*2) para eliminar impurezas. Se neutralizó la capa acuosa con hidróxido de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 3-(piridin-3-il)piperidin-3-amina en bruto (Intermedio 217-7). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=177,9$.

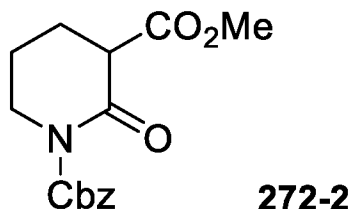
Intermedio 271-9: (5-(3-amino-3-(piridin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metanol



Se preparó 5-(3-amino-3-(piridin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 271-8) siguiendo procedimientos análogos a los de la preparación del Intermedio 177-5 y los intermedios correspondientes. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400MHz): δ 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (dt, $J = 8,0$ Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 4,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,34-3,23 (m, 3H), 2,97 (td, $J = 12$ Hz y 2,4 Hz, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,08 (dt, $J = 12,8$ Hz y 4,4 Hz, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=425,2$.

Se preparó el Intermedio 271-9 con un procedimiento similar al del intermedio 177-6 en el Ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-5 con el intermedio 271-8. ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 8,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 1,6$ Hz y 4,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (dt, $J = 8,0$ Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 4,8$ Hz y 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,09 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,3$.

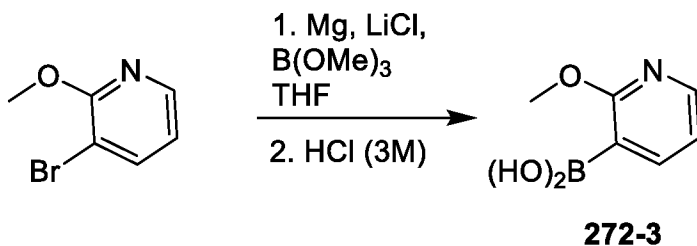
Intermedio 272-2: 3-metil 2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-Bencilo



A una solución de piperidin-2-ona (10 g, 100 mmol, 1,0 eq) en THF seco (200 mL) se agregaron partes de NaH (6g, 60 % en peso, 150 mmol, 1,5 eq) a menos de 0°C . Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 0,5 h y 30°C durante 1 h. Luego se agregó una solución de carbonocloridato de bencilo (26 g, 151,31 mmol, 1,5 eq) en THF seco (50 mL) a la suspensión a menos de 0°C en 30 min. Se agitó la mezcla resultante a 30°C durante 3 h. Se inactivó la reacción con NH_4Cl sat. (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL $\times$ 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL) y se secaron en Na_2SO_4 . Luego del filtrado y la concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (272-1). ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 7,45-7,32 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 4H).

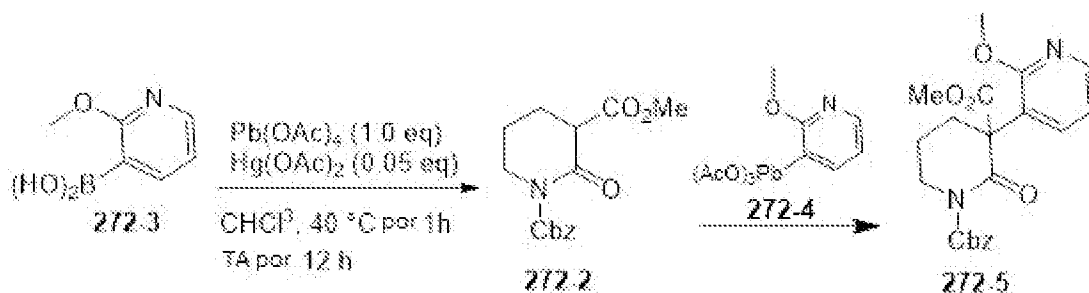
A una solución de 2-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (272-1) (9,1 g, 39,1 mmol, 1,0 eq) en THF seco (200 mL) se agregó LDA (30 mL, 2M, 60 mmol, 1,54 eq) a menos de -70°C en 30 min en N_2 . Luego de agitar durante 1 h a -70°C , se agregó carbonocloridato de metilo (6,23 g, 65,93 mmol, 1,69 eq) en la mezcla a menos de -70°C en 30 min. Se agitó la mezcla resultante a -70°C durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl sat. (50 mL) a menos de -70°C . Se extrajo la muestra con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron en Na_2SO_4 . Luego de filtrado y la concentración, se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar 3-metil 2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (Intermedio 272-2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,32 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,80-3,79 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76-3,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,58-3,54 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H).

Intermedio 272-3: ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico



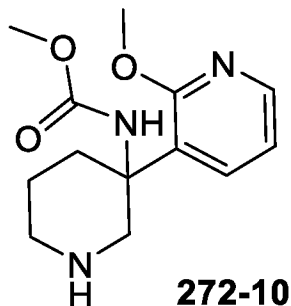
Se agitó una suspensión de 3-bromo-2-metoxipiridina (9 g, 47,87 mmol, 1,0 eq), Mg (2,33 g, 95,73 mmol, 2,0 eq) y LiCl (2,54 g, 59,83 mmol, 1,25 eq) en THF seco (200 mL) a 35°C durante 2 h en N_2 . Luego se agregó $\text{B}(\text{OMe})_3$ (10 g, 96,23 mmol, 2,01 eq) en la mezcla de reacción a menos de 0°C . Luego se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 35°C con agitación durante 2 h. Se inactivó la reacción con HCl (0,1M, 200 mL) a pH = 6. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron en Na_2SO_4 . Luego de la filtración y la concentración, se lavó el residuo con cloroformo (10 mL) para proporcionar el ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (Intermedio 272-3). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,19-8,17 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 7,89-7,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98-6,95 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 6,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Intermedio 272-5: 3-metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-Bencilo



A una suspensión de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (6,38 g, 14,39 mmol, 1,0 eq) y $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (1,17 g, 3,67 mmol, 0,26 eq) en cloroformo (20 mL) se agregó ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (272-3) (2,2 g, 14,38 mmol, 1,0 eq) a 30°C en N_2 . Se agitó la suspensión a 40°C durante 1 hora y a 30° durante 16 h en N_2 . Se usó directamente en la siguiente etapa la mezcla de reacción de triacetato de (2-metoxipiridin-3-il)plumbanetrilo (272-4). Luego se agregó una solución de 3-metil 2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (272-2) (3,9 g, 13,23 mmol, 0,93 eq) en cloroformo (20 mL) y piridina (3 mL) en la suspensión. Se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 12 h en N_2 . La LC-MS demostró que se consumió el intermedio 272-4. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se lavó el filtrado con H_2SO_4 (1M, 20 mL $\times$ 4), agua (20 mL $\times$ 2) y se secó en Na_2SO_4 . Luego de la filtración y la concentración, se purificó el residuo con Prep-HPLC (FA) para proporcionar 3-metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (Intermedio 272-5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,12-8,11 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 4H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,9$.

Intermedio 272-10: (3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo



A una solución de 3-metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (Intermedio 272-5) (1,7 g, 4,27 mmol, 1,0 eq) en THF seco (50 mL) y THF seco (50 mL) se agregó NaBH_4 (0,3 g, 7,93 mmol, 1,86 eq) a menos de 0°C . Luego de la adición, se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 30°C durante 2 h. Luego se agregó Pd/C (0,45 g, 0,427 mmol, 0,1 eq) a la mezcla, se agitó la mezcla resultante a 30°C en H_2 (15 Psi) durante 12 h. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (272-6).

Una solución de 3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-3-carboxilato de metilo (272-6) (2,2 g, 8,79 mmol, 1,0 eq) y Boc_2O (5,75 g, 26,37 mmol, 3,0 eq) en MeOH (10 mL) se agitó a 30°C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 3-metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (272-7). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,08-8,07 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,63-7,61 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,6$ Hz, 1H), 6,90-6,86 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,32 (s, 9H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,0$.

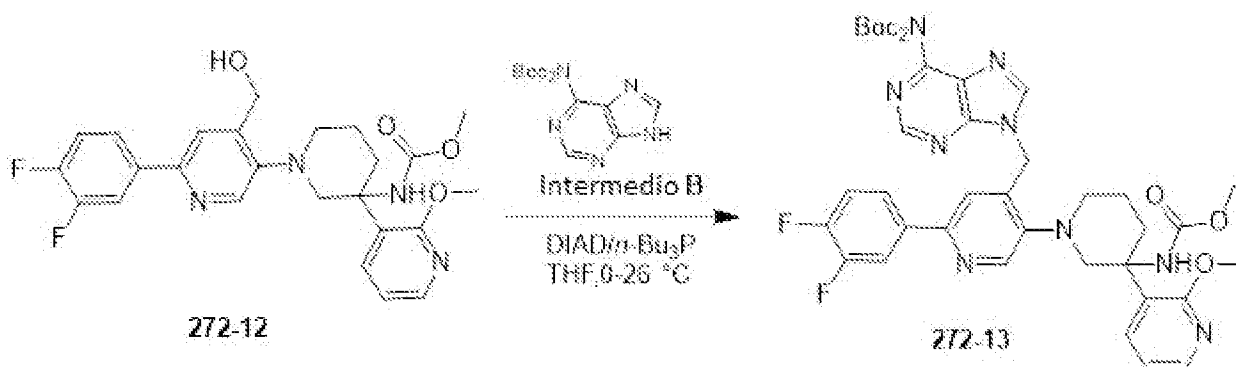
Se calentó una solución de 3-metil 3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (272-7) (0,85 g, 2,43 mmol, 1,0 eq) y LiOH (0,233g, 9,70 mmol, 4,0 eq) en MeOH (10 mL) y H_2O (2 mL) a 40°C con agitación durante 2 h y 80°C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción, se acidificó el residuo con HCl (2N) a pH = 3-4. Se extrajo la mezcla con cloroformo / *i*-PrOH (v/v = 3:1, 10 mL $\times$ 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL) y se secaron en Na_2SO_4 . Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-3-carboxílico (272-8). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05-8,04 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,75-7,73 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

ES 3 023 540 T3

A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-3-carboxílico (272-8) (0,8 g, 2,38 mmol, 1,0 eq) en tolueno seco (20 mL) se agregó DPPA (1,31 g, 4,76 mmol, 2,0 eq) y TEA (0,963 g, 9,51 mmol, 4,0 eq) en turnos a 28 °C en N₂. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h. Luego se agregó MeOH (20 mL) a la mezcla y se agitó la mezcla a 80 °C por 12 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice en 3-((metoxycarbonil)amino)-3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (272-9). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,098,074 (dd, *J*₁= 2,0 Hz, *J*₂= 5,2 Hz, 1H), 7,67-7,64 (dd, *J*₁= 1,6 Hz, *J*₂= 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,88 (dd, *J*₁= 4,8 Hz, *J*₂= 7,6 Hz, 1H), 5,78-5,49 (m, 1H), 4,72-4,68 (d, 13,6 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,98-2,80 (m, 3H), 1,91-1,71 (m, 4H), 1,83 (s, 9H).

A una solución de 3-((metoxycarbonil)amino)-3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (272-9) (0,6 g, 1,64 mmol, 1,0 eq) en DCM seco (5 mL) se agregó TFA (1 mL) a menos de 0 °C. Luego de la adición, se permitió que la mezcla se calentara a 30 °C con agitación durante 3 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar (3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 272-10). LC-MS: [M+H]⁺ =266,2.

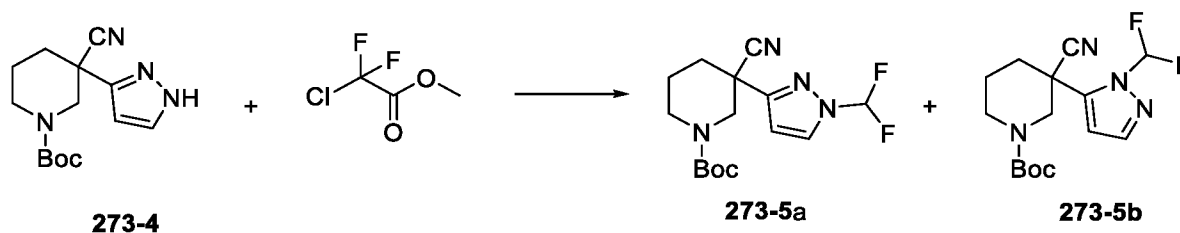
Intermedio 272-13: (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxycarbonil)amino)-3-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



Se preparó el Intermedio 272-13 siguiendo los siguientes procedimientos análogos a la preparación del Intermedio 177-7 y los intermedios correspondientes. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,93 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14-8,12 (dd, *J*₁=1,6 Hz, *J*₂= 5,2 Hz, 1H), 7,77-7,75 (dd, *J*₁=1,6 Hz, *J*₂= 7,6 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,20-7,13 (dd, *J*₁=5,2 Hz, *J*₂= 7,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,89-5,85 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 5,43-5,39 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 18 H). LC-MS: [M+H]⁺ =802,5.

Intermedio 273-5a: 3-ciano-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo

Intermedio 273-5b: 3-ciano-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de tert-Butilo



A una solución de 3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (25 g, 119,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (300 mL) a -70 °C en atmósfera de N₂ se agregó LiHMDS (178 mL, 178,57 mmol, 1,5 eq.) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a -70 °C durante 30 min, luego se agregó CH₃CHO (7,85 g, 178,57 mmol, 3 eq.). Se inactivó la reacción con NH₄Cl ac. (200 mL), se extrajo con EtOAc(100 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante Combi-flash (EtOAc en PE, 10~50%) para proporcionar 3-ciano-3-(1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-1). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ ppm 4,39-4,05 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,39-2,20 (m, 1H), 1,94-1,70 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

A una solución de 3-ciano-3-(1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-1) (9 g, 35,43 mmol, 1,0 eq.) en DCM (150 mL) se agregó DMP (22,5 g, 53,15 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. Se inactivó la reacción con NaHCO₃ ac. (150 mL) y Na₂SO₃ ac. (150 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ ac. (150 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para

ES 3 023 540 T3

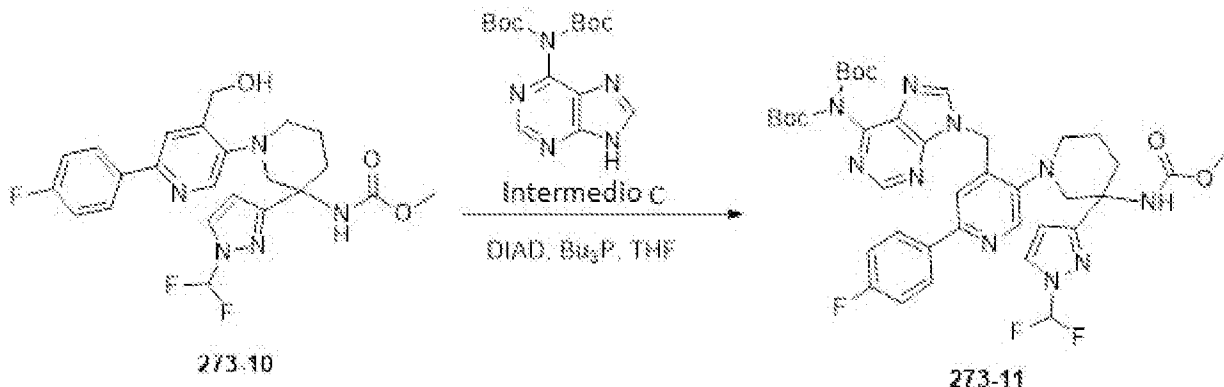
proporcionar 3-acetil-3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-2). ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 4,50-3,85 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,95-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25-1,70 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

A una solución de 3-acetil-3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-2) (12 g, 47,62 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (100 mL) se agregó DMF-DMA (28,3g, 238,1 mmol, 5,0 eq.). Se calentó la reacción a 100 °C y se agitó durante 2h. La LC-MS demostró un producto principal. Se concentró la reacción para proporcionar (E)-3-ciano-3-(3-(dimetilamino)acrilolil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-3). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308,0$.

A una mezcla de (E)-3-ciano-3-(3-(dimetilamino)acrilolil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-3) (5,6 g, 18,22 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó hidrato de hidrazina (8,85 mL, 182 mmol), luego se agitó la mezcla a 70 °C durante 8 hr en atmósfera de Ar. Se agregó agua (50 ml), se extrajo la mezcla con EtOAc, se trató la fase orgánica combinada en condiciones acuosas y se concentró al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (PE/EA, EA: 40 % por 30 min) para proporcionar 3-ciano-3-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,37 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,77 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

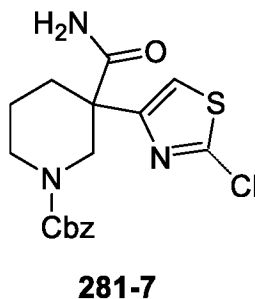
A una solución de 3-ciano-3-(1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273-4) (500 mg, 1,809 mmol) y Cs_2CO_3 (2948 mg, 9,05 mmol) en DMF (10 mL), se agregó 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (523 mg, 3,62 mmol) por goteo, y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 24 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, y se concentró al vacío, se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (PE/EA, EA: 40 % durante 30 min) para proporcionar 3-ciano-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 273-5a) y 3-ciano-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (Intermedio 273-5b). LC-MS: $[\text{M}-100]^+ = 227,1$.

Intermedio 273-11: tert-butoxicarbonil(9-((5-(3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-Butilo



Se preparó el Intermedio 273-11 siguiendo los siguientes procedimientos análogos a la preparación del Intermedio 177-7 y los intermedios correspondientes. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 792,3$.

Intermedio 281-7: 3-carbamoil-3-(2-clorotiazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de Bencilo



Se enfrió una solución de 3-metil piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (20 g, 72,12 mmol, 1,0 eq) en THF (120 mL) a -78 °C y se agregó una solución de LiHMDS (108,18 mL, 108,18 mmol, 1,5 eq) por goteo en 20 minutos, y luego se agitó a -78 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de CH_3CHO (3,81 g, 86,54 mmol, 1,2 eq). Luego se agitó la mezcla resultante a 32 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla con solución NH_4Cl saturada (150 mL), se extrajo con EtOAc (200

ES 3 023 540 T3

mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 9:1~5:1) para proporcionar 3-metil 3-(1-hidroxietil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-1). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7,36-7,28 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,66-3,46 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,54-1,36 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

A una mezcla de 3-metil 3-(1-hidroxietil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-1) (17 g, 52,9 mmol, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (300 mL) se agregó reactivo de Dess-Martin (29,2 g, 68,8 mmol, 1,3 eq) en porciones durante 10 minutos a 0 °C. Luego, se agitó la mezcla a 32 °C durante 2 h. Se inactivó la mezcla con solución saturada de NaHCO₃ (300 mL) y se agitó durante 30 minutos hasta que el pH llegó a 8, se diluyó con CH₂Cl₂ (300 mL), se continuó agitando durante 30 minutos, se filtró, se separó y se concentró la fase orgánica. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 10: 1) para proporcionar 3-metil 3-acetilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-2). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7,34-7,28 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,20-3,16 (m, 7H), 2,28-1,84 (m, 5H), 1,76-1,59 (m, 2H).

A una solución de 3-metil 3-acetilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (intermedio 281-2) (15,0 g, 46,9 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (200 mL) se agregó Br₂ (2,6 ml, 51,67 mmol, 1,1 eq) en porciones en 5 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se diluyó el producto en bruto con EtOAc (300 mL), se lavó con solución saturada de Na₂SO₃ (300 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 3-metil 3-(2-bromoacetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-3). LCMS: [M+H]⁺=399,9.

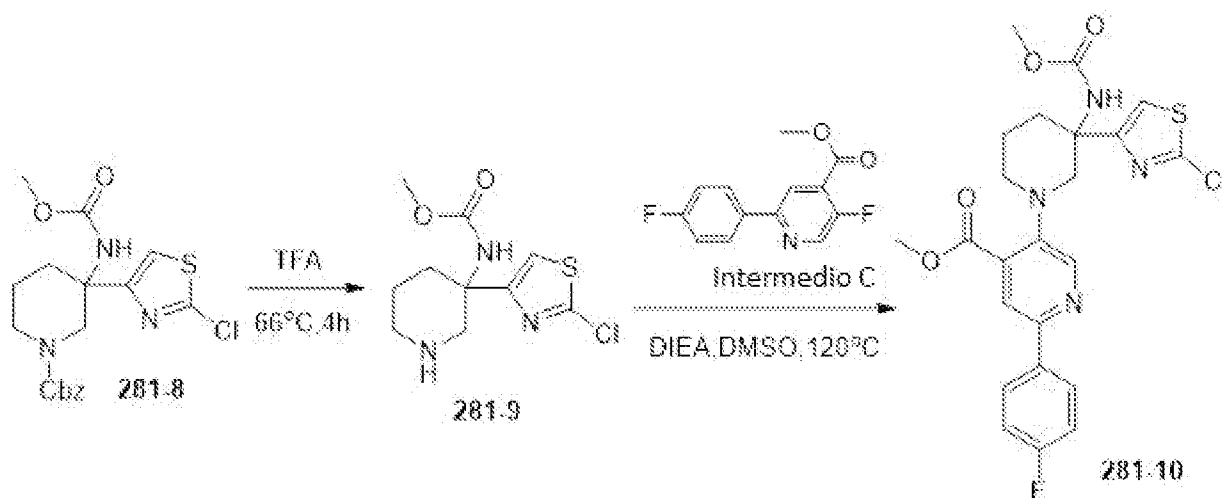
A una mezcla de 3-metil 3-(2-bromoacetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-3) (16 g, 32,14 mmol, 1,0 eq) y tiourea (4,89 g, 64,28 mmol, 2,0 eq) en EtOH (200 mL) se agregó NaHCO₃ (5,40 g, 64,28 mmol, 2,0 eq). Se calentó la mezcla resultante a 90 °C durante 1,5 h con agitación, y se concentró la mezcla al vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera saturada (300 mL*3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 8:1~1:1) para proporcionar 3-metil 3-(2-aminotiazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-4). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7,41-7,30 (m, 5H), 6,41-6,23 (m, 1H), 5,53-5,47 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,36-4,09 (m, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 2H).

A una solución de 3-metil 3-(2-aminotiazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-4) (5 g, 13,32 mmol, 1,0 eq) en CH₃CN (50 mL) se agregó CuCl (3,30 g, 33,29 mmol, 2,5 eq) y se calentó a 60 °C, seguido de la adición de t-BuONO (3,43 g, 33,29 mmol, 2,5 eq) en porciones durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a 30 °C, se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL*3), y se lavó la fase orgánica con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se hicieron dos lotes con la misma escala y se combinaron. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 15: 1 ~ 5: 1) para proporcionar 3-metil 3-(2-clorotiazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-5). ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz): δ 7,57 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 2H).

A una solución de 3-metil 3-(2-clorotiazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (281-5) (7,0 g, 17,73 mmol, 1,0 eq) en MeOH/H₂O (80 mL/10 mL) se agregó LiOH.H₂O (7,4 g, 177,27 mmol, 10,0 eq) y se agitó la mezcla resultante a 30 °C durante 2,0 h. Se acidificó la mezcla con 2N HCl a pH 5~6, se diluyó con agua (40 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL*3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (250 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(2-clorotiazol-4-il)piperidina-3-carboxílico (281-6). LCMS: [M+Na]⁺=403,0.

A una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(2-clorotiazol-4-il)piperidina-3-carboxílico (281-6) (5,6 g, 14,70 mmol, 1,0 eq) y NH₄Cl (1,57 g, 29,41 mmol, 2,0 eq) en DMF (60 mL) se agregó DIEA (7,60 g, 58,82 mmol, 4,0 eq) y HATU (11,18 g, 29,41 mmol, 2,0 eq). Se agitó la mezcla resultante a 30 °C durante 1 hora y se observó la MS por LC-MS. Se diluyó la mezcla con agua (40 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL*3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (200 mL*5), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 5:1 ~ 1: 1) para proporcionar 3-carbamoil-3-(2-clorotiazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Intermedio 281-7). ¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz): δ 7,44-7,31 (m, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,78-3,63 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 1H), 3,18 (br s, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 1H).

Intermedio 281-10: 5-(3-(2-clorotiazol-4-il)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo

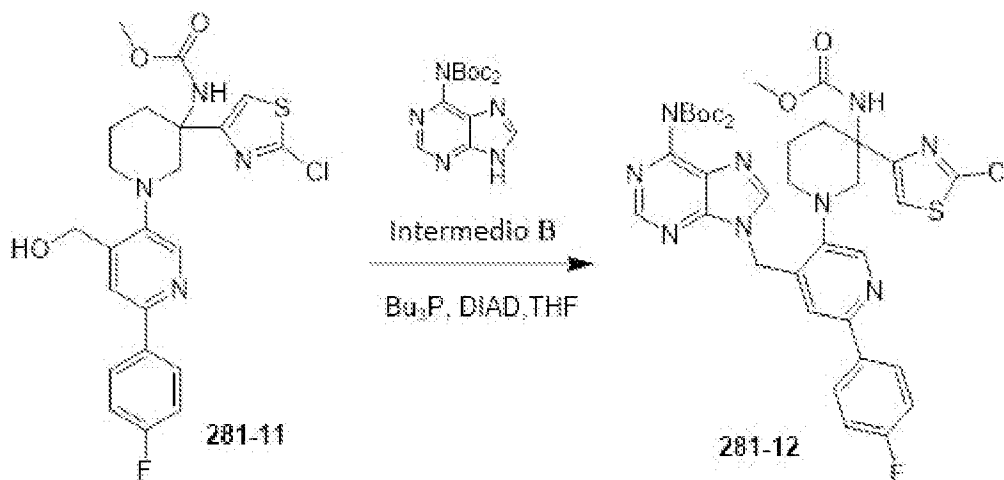


Se preparó 3-(2-clorotiazol-4-il)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Intermedio 281-8) siguiendo el procedimiento análogo a la preparación del Intermedio 177-3 y los intermedios correspondientes. ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 7,37-7,30 (m, 5H), 7,18-7,07 (m, 1H), 5,44-5,11 (m, 3H), 4,23-4,08 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,74-3,56 (m, 4H), 3,14 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,71-2,50 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H).

Se agitó una solución de 3-(2-clorotiazol-4-il)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Intermedio 281-8) (1,5 g, 3,66 mmol, 1,0 eq) en TFA (12,0 mL) a 66 °C durante 4,0 h. Se concentró la mezcla al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (20 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (40 mL*3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar (3-(2-clorotiazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (281-9).

A una solución de (3-(2-clorotiazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (281-9) (1,3 g, 3,63 mmol, 1,0 eq) y el Intermedio C (903,7 mg, 3,63 mmol, 1,0 eq) en DMSO (20 mL) se agregó DIEPA (1,87 g, 14,51 mmol, 4,0 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 12 h. Se observó la MS deseada mediante LCMS. Se enfrió la mezcla a 30 °C, se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL*3). Se lavó la fase orgánica con salmuera (60 mL*3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 15:1 ~ 6:1) para proporcionar 5-(3-(2-clorotiazol-4-il)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 281-10). ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,82 (brs, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,50 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H).

Intermedio 281-12: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-(2-clorotiazol-4-il)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-Butilo



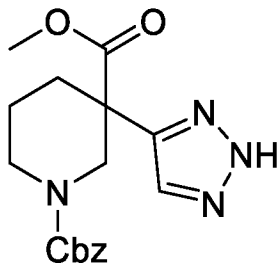
Se preparó (3-(2-clorotiazol-4-il)-1-(6-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 281-11) siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Intermedio 177-6. ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 8,45 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 5,75 (brs, 1H), 4,89-4,78

ES 3 023 540 T3

(m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H).

Se preparó el Intermedio 281-12 siguiendo los siguientes procedimientos análogos a la preparación del Intermedio 177-7 y los intermedios correspondientes. LCMS: $[M+H]^+ = 794,4$.

Intermedio 282-4: 3-metil 3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-Bencilo



282-4

A una solución de 3-metil piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (30 g, 108 mmol, 1,0 eq) en THF (350 mL) se agregó LiHMDS (163 mL, 163 mmol, 1,5 eq) por goteo a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 . Luego de agitarse durante 30 min, se agregó paraformaldehído (9,72 g, 324 mmol, 3,0 eq). Se agitó la suspensión de reacción a $13\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se inactivó la reacción con agua (300 mL), se extrajo con EtOAc (300 mL*3), se lavó con salmuera (500 mL*2). Se secó la capa orgánica combinada en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante CombiFlash (20~40 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-metil 3-(hidroximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (282-1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,40-7,26 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,06-3,80 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 6H), 3,50-3,25 (m, 1H), 3,15-2,85 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 308,0$.

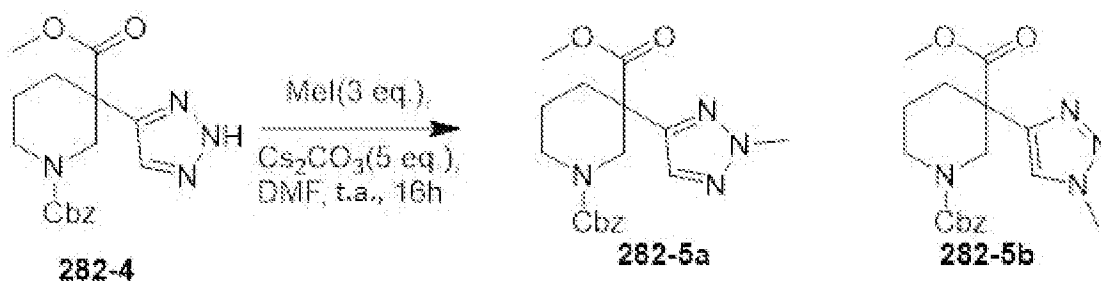
A una solución de 3-metil 3-(hidroximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (282-1) (13,4 g, 43,6 mmol, 1,0 eq.) en DCM seco (150 mL) se agregó DMP (36,97 g, 87,21 mmol, 2,0 eq.) en porciones a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó la mezcla resultante a $11\text{--}20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Se vertió la mezcla en solución saturada de NaHCO_3 (300 mL) y se extrajo con DCM (300 mL*3), se lavó con NaHCO_3 ac. (400 mL*2), se secó en Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 80/20) para proporcionar 3-metil 3-formilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (282-2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,69-9,53 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,42-4,04 (m, 1H), 3,86-3,55 (m, 5H), 3,35-3,11 (m, 1H), 2,28-1,90 (m, 2H), 1,73-1,54 (m, 2H).

A una solución de 3-metil 3-formilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (282-2) (6,5 g, 21,29 mmol, 1,0 eq.) y el compuesto (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (8,17 g, 42,58 mmol, 2,0 eq.) en metanol seco (120 mL) se agregó K_2CO_3 (8,8 g, 63,87 mmol, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a $15\text{--}22\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 60/40) para proporcionar 3-metil 3-etinilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (282-3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,41-7,29 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,21-4,07 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,10-1,82 (m, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H).

A una solución de 3-metil 3-etinilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (intermedio 282-3) (4 g, 13,27 mmol, 1,0 eq.) en DMF/MeOH (40 mL/4 mL), se agregó TMSN_3 (2,3 g, 19,91 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla a $100\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h, se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EA (100 mL*4), se lavó con salmuera (100 mL*3), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante CombiFlash (DCM/ MeOH = 10 / 1) para proporcionar 3-metil 3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (Intermedio 282-4). LC-MS: $[M+H]^+ = 345,0$.

Intermedio 282-5a: 3-metil 3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

Intermedio 282-5b: 3-metil 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

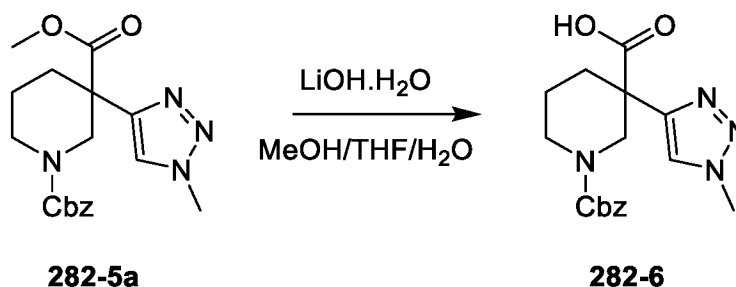


A una solución de 3-metil 3-(2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (intermedio 282-4) (3,3 g, 9,58 mmol, 1,0 eq.) en DMF (40 mL), se agregaron Cs_2CO_3 (15,6 g, 47,9 mmol, 5 eq.) y MeI (9,3 g, 28,74 mmol, 3eq.). Se agitó la mezcla a 13-18 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto en bruto, que se purificó mediante pre-HPLC para proporcionar 3-metil 3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (Intermedio 282-5a) y 3-metil 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (Intermedio 282-5b).

Intermedio 282-5a: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63-7,47 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 5,15-5,07 (m, 2H), 4,40-4,15 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,60 (brs, 4H), 3,48-3,32 (m, 1H), 2,38 (brs, 1H), 2,26-2,10 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,3$.

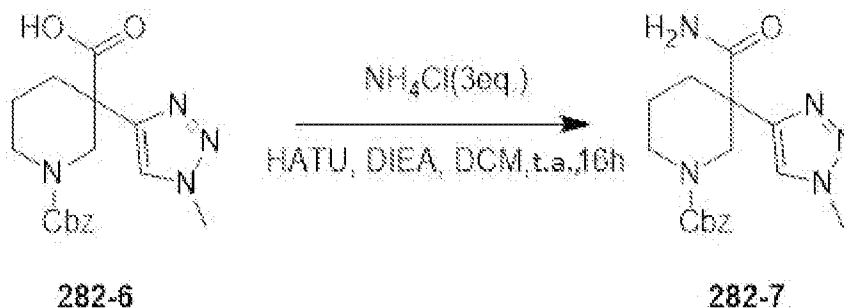
Intermedio 282-5b: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,48-4,04 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94-3,82 (m, 0,6H), 3,73-3,43 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,28-3,17 (m, 0,4H), 2,48-2,10 (m, 2H), 1,82-1,47 (m, 2H).

Intermedio 282-6: ácido 1-((Benciloxi)carbonil)-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-3-carboxílico



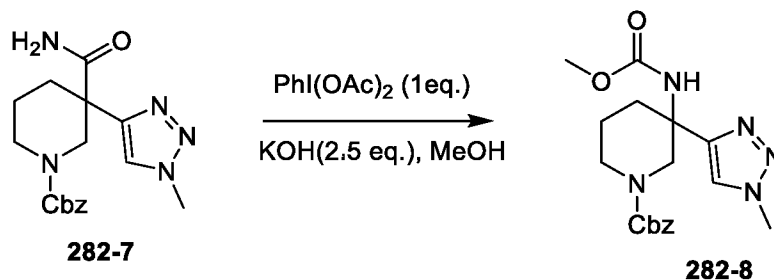
Se preparó el Intermedio 282-6 con un procedimiento similar al del intermedio 281-6 en el Ejemplo 281 al remplazar el intermedio 281-5 con el intermedio 282-5a. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345,4$.

Intermedio 282-7: 3-carbamoil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de Bencilo



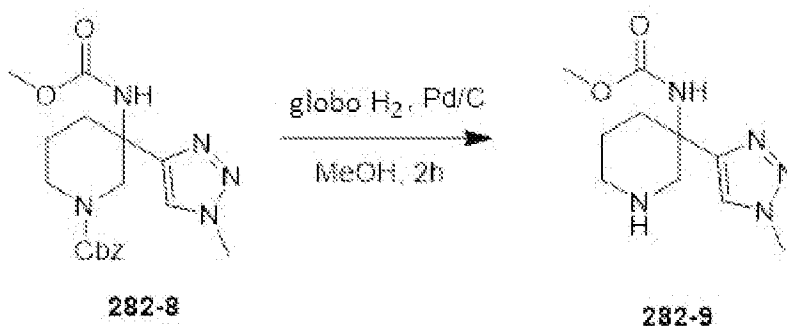
Se preparó el Intermedio 282-7 con un procedimiento similar al del intermedio 281-7 en el Ejemplo 281 al remplazar el intermedio 281-6 con el intermedio 282-6. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,1$.

Intermedio 282-8: 3-((metoxycarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de Bencilo



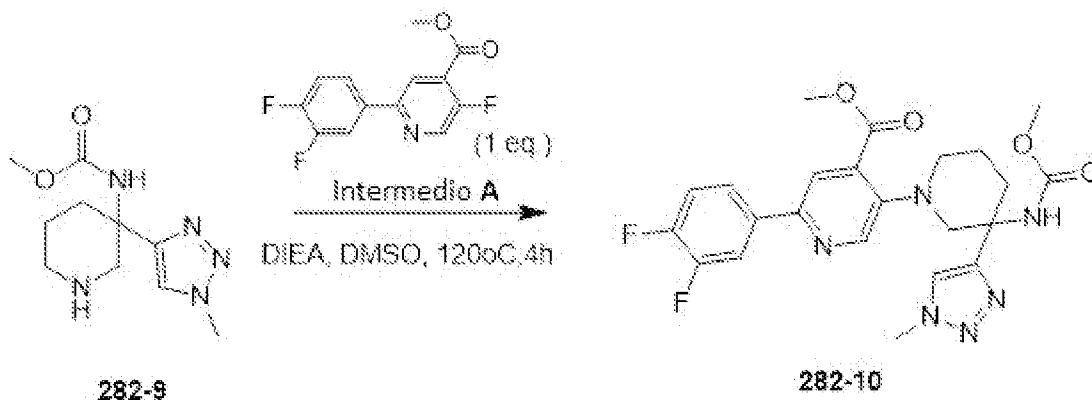
Se preparó el Intermedio 282-8 con un procedimiento similar al del intermedio 177-3 en el Ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-3 con el intermedio 281-7. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,64-7,30 (m, 6H), 5,29-5,10 (m, 2H), 4,09-3,71 (m, 6H), 3,57 (s, 3H), 3,30 (brs, 1H), 2,69-2,45 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,1$.

Intermedio 282-9: (3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de Metilo



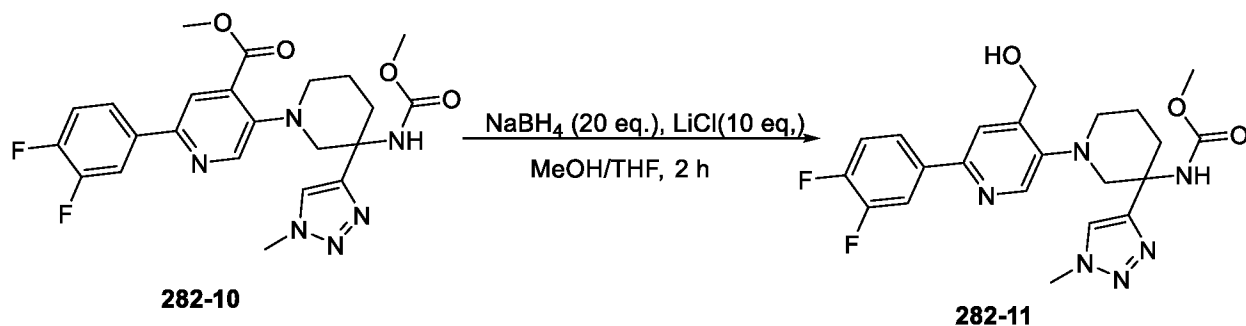
Se preparó el Intermedio 282-9 con un procedimiento similar al del intermedio 269-4 en el Ejemplo 269 al remplazar el intermedio 269-3 con el intermedio 281-8. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,13-2,89 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,39 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H).

Intermedio 282-10: 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxycarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-il)isonicotinato de Metilo



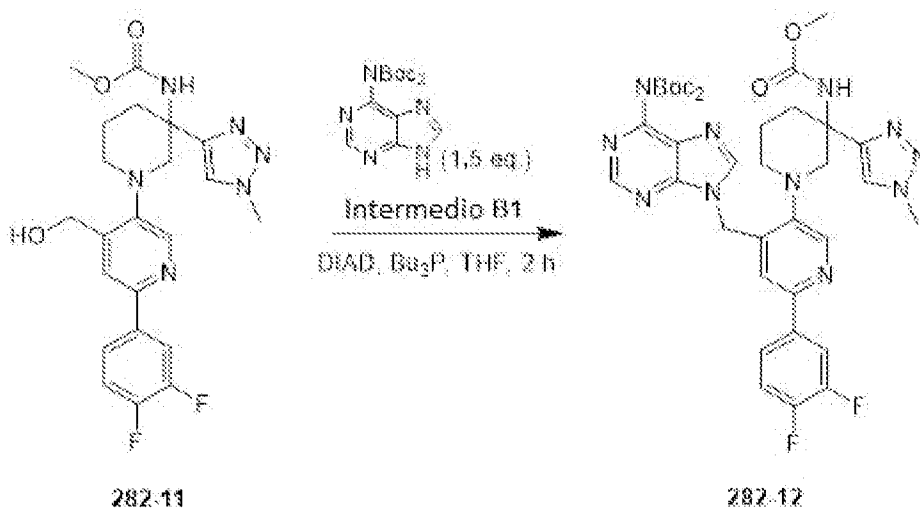
Se preparó el Intermedio 282-10 con un procedimiento similar al del intermedio 177-5 en el ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-4 con el intermedio 282-9. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 12 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,87 (brs, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 0,5H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 0,5H), 3,35 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,18 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,10 (td, $J = 11,6$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,09-1,70 (m, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,5$.

Intermedio 282-11: (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-3-il)carbamato de metilo



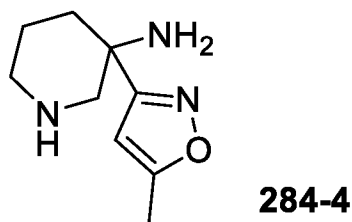
El Intermedio 282-11 se preparó con un procedimiento similar al del intermedio 177-6 en el ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-5 con el intermedio 282-10. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,75 (brs, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,95 (brs, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,69-3,52 (m, 1H), 3,42 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459,1$.

Intermedio 282-12: (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-((3-((metoxycarbonil)amino)-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-Butilo



Se preparó el Intermedio 282-12 con un procedimiento similar al del intermedio 177-7 en el ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-6 con el intermedio 282-11. LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 776,3$.

Intermedio 284-4: 3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidin-3-amina



Se agitó una mezcla de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (238 mg, 0,656 mmol) y HCl de hidroxilamina (38 mg, 0,547 mmol) y K_2CO_3 (91 mg, 0,656 mmol) en EtOH/ H_2O (1:1, 20 mL) a ta durante la noche, y se trató la mezcla con EA (20 mL) y H_2O (10 mL). Se separaron las capas y se extrajeron las capas acuosas con EA (10 mL*2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se filtró. Se concentró el filtrado para proporcionar (E)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-((hidroxiimino)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (284-1). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-100]^+ = 277,9$.

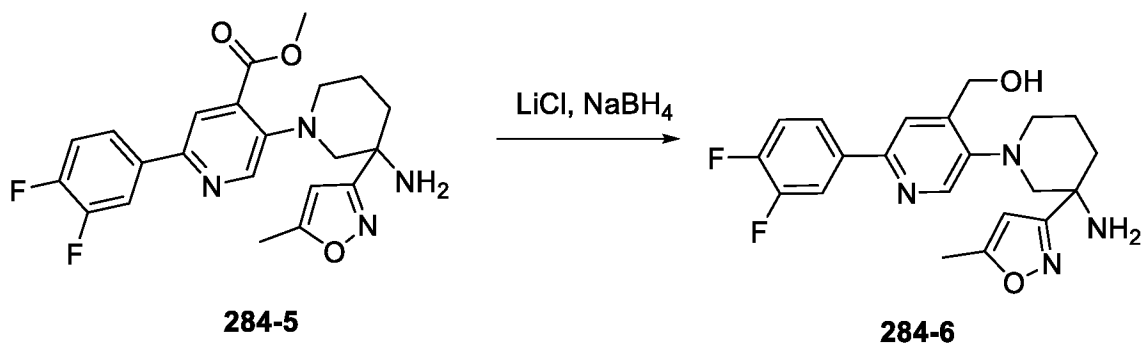
ES 3 023 540 T3

A una mezcla de (E)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-((hidroxiimino)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (284-1) (2 g, 5,3 mmol) en DMF (20 mL) se agregó NCS (1,061 g, 7,95 mmol). Se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 hrs. Luego se trató la mezcla con EA (20 mL) y H₂O (20 mL). Se separaron las capas y se extrajeron las capas acuosas con EA (20 mL*2). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado para proporcionar (Z)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(cloro(hidroxiimino) metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (284-2).

A una mezcla de (Z)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(cloro(hidroxiimino) metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo en bruto (284-2) (2 g, 4,86 mmol) en DCM (50 mL) se agregó 2-cloroprop-1-eno (7,43 g, 97mmol) y TEA (3,41 mL, 24,28mmol). Se calentó la mezcla a 40 °C durante la noche. Luego se concentró la mezcla. Se purificó el residuo, se eluyó con EA en n-hexano (0 a 50 %) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (284-3). LC-MS: [M+H]⁺ = 415,9.

Se agitó una mezcla de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (284-3) (700 mg, 1,685 mmol) en HBr en HOAc (10 mL) a ta durante 8 hrs. Se concentró la mezcla y se ajustó el pH del residuo =10-12 con 1 M de NaOH ac. Luego se extrajo la mezcla con i-PrOH/DCM (1:3 20 mL*3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado en 3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidin-3-amina (Intermedio 284-4). LC-MS: [M+H]⁺ = 182,0.

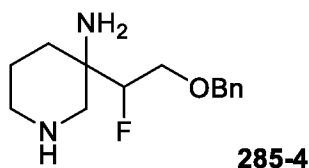
Intermedio 284-6: (5-(3-amino-3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metanol



Se preparó 5-(3-amino-3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 284-5) siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 177-5 y a partir de los intermedios correspondientes. LC-MS: [M+H]⁺ = 428,9, 429,8.

Se preparó el Intermedio 284-6 con un procedimiento similar al del intermedio 177-6 en el ejemplo 177 al remplazar el intermedio 177-5 con el intermedio 284-5. LC-MS: [M+H]⁺ = 400,9, 401,9.

Intermedio 285-4: 3-(2-(benciloxi)-1-fluoroetil)piperidin-3-amina



A una solución de 2-(benciloxi)acetaldehído (0,652 g, 4,34 mmol) en solución acuosa de NaOH 0,025 M (15 mL, 0,375 mmol) se agregó 2-(benciloxi)acetaldehído (0,652 g, 4,34 mmol) y cloruro de N,N,N-trimetilhexadecan-1-aminio (0,139 g, 0,434 mmol) a ta, se agitó la mezcla a ta durante 3h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar el 3-(2-(benciloxi)-1-hidroxietil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (285-1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm, 40 - 7,24 (m, 6H), 5,84 (dd, J = 28,5, 6,2 Hz, 1H), 4,79 - 4,56 (m, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,07 - 3,91 (m, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,59 (ddd, J = 27,8, 10,5, 4,9 Hz, 1H), 3,39 (ddd, J = 12,0, 10,4, 6,3 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 22,8, 13,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,41 (t, J = 15,6 Hz, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 1H), 1,61 (dt, J = 14,0, 3,9 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 2,5 Hz, 9H). LC-MS: [M+H-100]⁺ = 281,2.

A una solución de 3-(2-(benciloxi)-1-hidroxietil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (285-1) (0,93 g, 2,445 mmol) en DCM (20 mL), se agregó DAST (0,646 mL, 4,89 mmol) a 0 °C, se agitó la mezcla a 0 °C durante 3h en atmósfera de N₂. Luego se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3) y se trabajó en condiciones acuosas

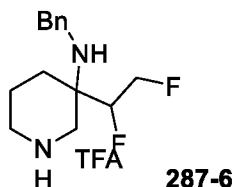
ES 3 023 540 T3

para proporcionar un residuo cuando se concentró al vacío. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 40 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-(2-(benciloxi)-1-fluoroetil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (285-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 383,1$.

A una solución de 3-(2-(benciloxi)-1-fluoroetil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (285-2) (200 mg, 0,684 mmol) en EtOH (10 mL), se agregó polvo de Zn (44,7 mg, 0,684 mmol) a TA, luego se agregó 4M HCl (2,281 mL, 6,84 mmol) por goteo a 0 °C, luego de la adición se agitó la mezcla a 0 °C durante 3h en atmósfera de N₂. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 40 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-amino-3-(2-(benciloxi)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (285-3). LC-MS: $[M+H]^+ = 263,2$.

A una solución de 3-amino-3-(2-(benciloxi)-1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (285-3) (180 mg, 0,511 mmol) en DCM (15 mL), se agregó TFA (5 mL, 64,9 mmol) a ta, luego se agitó la mezcla a ta durante 1h en atmósfera de N₂. Luego se concentró la mezcla al vacío para proporcionar 3-(2-(benciloxi)-1-fluoroetil)piperidin-3-amina (Intermedio 285-4) como una sal de TFA. LC-MS: $[M+H]^+ = 253,2$.

Intermedio 287-6: compuesto 2,2,2-trifluoroacetaldehído con N-bencil-3-(1,2-difluoroetil)piperidin-3-amina (1:1)



Se agitó AlLiH₄ (13,42 g, 353,45 mmol) en THF (200 mL) a 80 °C durante 2 h. Luego se agregó la mezcla a 2-fluoroacetato de etilo (150 g, 1,41 mol) en THF (100 mL) a -60 °C y se agitó a -60 °C durante 1 h. Se inactivó la mezcla mediante EtOH (20 mL) a -60 °C, se vertió en una solución de agua helada (500 mL) y H₂SO₄ (50 mL), y se extrajo con MTBE (150 mL*3). Se concentraron las capas orgánicas al vacío (25 °C) para proporcionar el residuo. Se purificó el residuo mediante destilación (-0,095 MPa, 25~50 °C) para proporcionar 1-etoxi-2-fluoroetan-1-ol (287-1). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 4,30 - 4,16 (m, 2H), 3,61 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,20 - 1,18 (m, 3H).

A una solución de 3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (40 g, 173,72 mmol) en THF (40 mL) se agregó 1-etoxi-2-fluoroetan-1-ol (287-1) (93,90 g, 868,58 mmol), K₂CO₃ (12,00 g, 86,86 mmol) y se agitó a 40 °C durante 4h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE/EA = 50:1~10:1) para proporcionar 3-(2-fluoro-1-hidroxietil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-2). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 4,78 - 4,62 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 1H), 3,99 - 3,60 (m, 1H), 3,48 - 2,92 (m, 2H), 2,57 - 2,37 (m, 1H), 2,34 - 2,10 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,47 (m, 9H). LCMS: $[M+H-56]^+ = 237,3$.

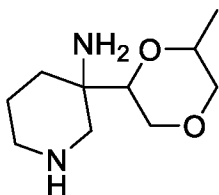
A una solución de 3-(2-fluoro-1-hidroxietil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-2) (25 g, 85,53 mmol) en DCM (100 mL) se agregó BAST (85,15 g, 384,87 mmol) y se agitó a 50 °C durante 4 h. Se inactivó la mezcla con NaHCO₃ ac. (1,0 L), se extrajo con EA (200 mL*3). Se concentró la capa orgánica al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (PE: EA = 100:1~20:1) para proporcionar 3-(1,2-difluoroetil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-3). LCMS: $[M+H-56]^+ = 239,3$.

A una solución de 3-(1,2-difluoroetil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-3) (10,0 g, 33,98 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó Pd/C (5,0 g, 10 % de pureza) y se agitó en H₂ (15 Psi) a 40 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró al vacío para proporcionar 3-amino-3-(1,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-4). LCMS: $[M+H-56]^+ = 209,3$.

Se agitó una solución de 3-amino-3-(1,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-4) (8,1 g, 30,65 mmol) y benzaldehído (4,88 g, 45,97 mmol) en EtOH (100 mL) a 40 °C durante 1h. Luego se agregó NaBH₄ (5,8 g, 153,23 mmol) a la mezcla y se agitó a 40 °C durante 16 h. Se detectó la reacción por LCMS. Se inactivó la mezcla mediante NH₄Cl ac. (100 mL), se diluyó con H₂O (200 mL), se extrajo con EA (50 mL*3). Se concentró una capa orgánica al vacío para proporcionar 3-(bencilamino)-3-(1,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-5). LCMS: $[M+H]^+ = 355,4$.

A una solución de 3-(bencilamino)-3-(1,2-difluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (287-5) (7,0 g, 19,75 mmol) en DCM (20 mL) se agregó TFA (10 mL) y se agitó a 40 °C durante 3 h. Se inactivó la mezcla mediante NaHCO₃ ac. (200 mL), se extrajo con DCM (50 mL*3). Se concentró la capa orgánica al vacío para proporcionar compuesto 2,2,2-trifluoroacetaldehído con N-bencil-3-(1,2-difluoroetil)piperidin-3-amina (1:1) (Intermedio 287-6). LCMS: $[M+H]^+ = 254,9$.

Intermedio 288-9: 3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidin-3-amina

**288-9**

A una solución agitada de NaH (7,7g, 180 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (120ml) a 0 °C se agregó prop-2-en-1-ol (10,4 g, 180 mmol, 1,0 eq) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 0 °C, y se agitó a 15 °C durante otros 15 min. Además, a otra suspensión de NaH (7,7 g, 180 mmol, 1,0 eq) y THF (60mL) se agregó ácido 2-cloroacético en anhidro a 0 °C, luego se agitó a 0 °C durante 15 min, se agregó la solución preparada previamente y se agitó la mezcla de reacción a 15 °C durante 12 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (100 mL), se acidificó la capa acuosa y se extrajo con EA (200 mL*3), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(aliloxi)acético (288-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,98 - 5,85 (m, 1H), 5,39 - 5,22 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,13 (m, 2H). LC-MS: [M+Na]⁺ =161,1.

A una solución de ácido 2-(aliloxi)acético (288-1) (9,2 g, 79,23 mmol, 1,0 eq) en DCM anhidro (60 mL) se agregó DMF (115 mg, 1,58 mmol, 0,02 eq) y (COCl)₂ (12,1 g, 95,07 mmol, 1,2 eq) por goteo a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para proporcionar cloruro de 2-(aliloxi)acetilo en bruto (288-2). LC-MS: [M+C₇H₉N-HCl+H]⁺ =206,2.

A una solución de 3-metil piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (16,9 g, 60,94 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (170 mL) se agregó una solución de LiHMDS (61 mL, 60,94 mmol, 1,0 eq) por goteo a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, cloruro de 2-(aliloxi)acetilo (288-2) (8,2 g, 60,94 mmol, 1,0 eq) se agregó por goteo -78 °C, se agitó la reacción a -78 °C durante 1 hora y a 15 °C durante otra 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (200 mL), se extrajo con EA(100 mL*3), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3-metil 3-(2-(aliloxi)acetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo en bruto (288-3). LC-MS: [M+H]⁺ =376,2.

A una solución de 3-metil 3-(2-(aliloxi)acetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (288-3) (20,4 g, 53,34 mmol, 1,0 eq) en MeOH (100 mL) se agregó NaBH₄ (2,0 g, 53,34 mmol, 1,0 eq) en porciones a 15 °C. Se agitó la reacción a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (100 mL), se acidificó con 2N HCl a PH=4~5, se extrajo con EtOAc (100ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (100ml), salmuera (100ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA=20:1 a 1:1) para proporcionar 3-metil 3-(2-(aliloxi)-1-hidroxietil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (288-4). LC-MS: [M+H]⁺ =378,3.

A una solución de 3-metil 3-(2-(aliloxi)-1-hidroxietil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (288-4) (10,4 g, 27,55 mmol, 1,0 eq) en MeCN seco (100 mL) se agregó NIS (10,6 g, 4,684 mmol, 1,7 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₃ sat. (50 mL), se extrajo con EA (100 mL*3), se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo en cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA=20/1 a 2/1) para proporcionar 3-metil 3-(6-(yodometil)-1,4-dioxan-2-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (288-5). LC-MS: [M+H]⁺ =504,2.

A una solución de 3-metil 3-(6-(yodometil)-1,4-dioxan-2-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (288-5) (4,3 g, 8,54 mmol, 1,0 eq) y *n*-Bu₃SnH (2,5 g, 8,54 mmol, 1,0 eq) y en tolueno anhidro (200 mL) se agregó AIBN (140 mg, 0,85 mmol, 0,1 eq), se agitó la mezcla de reacción en N₂ durante 16 h. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución de KF (0,5 g, 8,54 mmol, 1,0 eq) en H₂O (50 mL), se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EA (100 mL*3), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío para proporcionar el residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA=20/1 a 1/1) para proporcionar 3-metil 3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-benzilo (288-6). LC-MS: [M+H]⁺ =378,3.

A una solución de 3-metil 3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (288-6) (3,6 g, 9,54 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 mL) se agregó una solución de LiOH•H₂O (4,0 g, 95,38 mmol, 10,0 eq) en H₂O (50 mL) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para eliminar la mayor parte de MeOH, se diluyó con 20ml de agua, se lavó la fase acuosa con EA (10 mL*3). Luego se acidificó la fase acuosa con 2N HCl a PH=3~4, se extrajo con EA (50 mL*3), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidina-3-carboxílico (288-7). LC-MS: [M+H]⁺ =364,3.

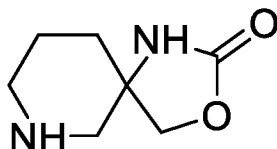
A una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidina-3-carboxílico (288-7) (2,1 g, 5,78 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (800 mL) se agregó TEA (1,7 g, 17,34 mmol, 3,0 eq) y DPPA (2,2 g, 8,09 mmol, 1,4 eq) a 20 °C, se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 2 h y se enfrió a 20 °C, luego se agregó una solución de KOH (1,0 g, 17,34 mmol, 3,0 eq) en H₂O (10 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción, se extrajo con EA (50 mL*3), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL). Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄, se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA=20/1 respecto a EA) para proporcionar un producto no puro, que se purificó adicionalmente mediante Prep-HPLC para proporcionar 3-amino-

ES 3 023 540 T3

3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (288-8). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,39 - 7,21 (m, 5H), 5,06 (m, 2H), 3,96 - 2,86 (m, 10H), 1,82 - 1,61 (m, 2H), 1,52 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 0,96 (m, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,3$.

A una solución de 3-amino-3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (288-8) (1,0 g, 2,99 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml) se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (104 mg, 10 % en peso), se agitó la mezcla de reacción a 20 °C en atmósfera de H_2 (16 Psi) durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró al vacío para proporcionar 3-(6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidin-3-amina en bruto (Intermedio 288-9).

Intermedio 292-3: 3-oxa-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona



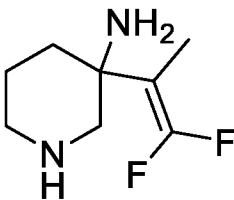
292-3

A una solución de 3-etil 3-(hidroximetil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (intermedio 22-2) (2,0 g, 6,97 mmol, 1,0 eq.) en THF/MeOH/ H_2O (1:1:1, 30 mL) se agregó $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,87 g, 20,9 mmol, 3,0 eq.) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 8 h. Se agregó agua (50 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (100 mL*3). Se acidificó la fase acuosa con 1M HCl a pH=2-3 y luego se extrajo con EtOAc (100 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(hidroximetil)piperidina-3-carboxílico (292-1). ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 4,05-3,85 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 3H), 3,45-3,20 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(hidroximetil)piperidina-3-carboxílico (292-1) (1,8 g, 6,94 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (40 mL) se agregó TEA (1,4 g, 13,9 mmol, 2,0 eq.) y DPPA (2,7 g, 10,4 mmol, 1,5 eq.) en N_2 a 20 °C. Después se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 8 h. Se agregó H_2O (100 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (100 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 2-oxo-3-oxa-1,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de tert-butilo (292-2). ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ 5,87 (brs, 1H), 4,22 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 4,07 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 3,66-3,42 (m, 2H), 3,38-3,18 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Se agitó una solución de 2-oxo-3-oxa-1,7-diazaspiro[4.5]decano-7-carboxilato de tert-butilo (292-2) (0,6 g, 2,34 mmol, 1,0 eq.) en HCl/dioxano (5 mL, 4N) a 20 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla para proporcionar 3-oxa-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona en bruto (Intermedio 292-3).

Intermedio 293-8: 3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidin-3-amina



293-8

A una solución de 3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (25 g, 119,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (300 mL) a -70 °C en atmósfera de N_2 se agregó LiHMDS (178 mL, 178,57 mmol, 1,5 eq.) por goteo. Se agitó la mezcla de reacción a -70 °C durante 30 min, luego se agregó CH_3CHO (7,85 g, 178,57 mmol, 3 eq.). Se inactivó la reacción con NH_4Cl ac. (200 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL*3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante Combi-flash (EtOAc en PE, 10 %~50 %) para proporcionar 3-(1-hidroxietil)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (293-1).

A una solución de 3-(1-hidroxietil)-3-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (intermedio 293-1) (9 g, 35,43 mmol, 1,0 eq.) en DCM (150 mL) se agregó DMP (22,5 g, 53,15 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. Se inactivó la reacción con NaHCO_3 ac. (150 mL) y Na_2SO_3 ac. (150 mL), se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). Las capas orgánicas

ES 3 023 540 T3

combinadas se lavaron con NaHCO_3 ac. (150 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-acetil-3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (293-2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,50-3,85 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,95-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25-1,70 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

A una solución de 3-acetil-3-cianopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (293-2) (5 g, 19,84 mmol, 1,0 eq.) en DCM (100 mL) se agregó TFA (15 mL). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h. Luego se concentró la mezcla de reacción. Se diluyó el residuo con EtOAc (150 mL), y se agregó NaHCO_3 ac. (150 mL). Luego se agregó CbzCl (4,0 g, 23,81 mmol, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 1h. Se extrajo el producto con EtOAc (50 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EtOAc en PE, 0 %-30 %) para proporcionar 3-acetil-3-cianopiperidina-1-carboxilato de bencilo (293-3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,30 (m, 5H), 5,25-5,10 (m, 2H), 4,50-4,05 (m, 2H), 3,20 (d, $J=13,6$ MHz, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,47 (d, $J=16,8$ MHz, 3H), 2,25-1,60 (m, 4H).

A una solución de 3-acetil-3-cianopiperidina-1-carboxilato de bencilo (293-3) (5 g, 17,46 mmol, 1,0 eq.) y 2-((difluorometil)sulfonyl)piridina (5 g, 26,19 mmol, 1,5 eq.) en THF (50 mL) se agregó por goteo KHMDS (26 mL, 26,19 mmol, 1,5 eq.) a -70 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a -70 °C durante 2h. La reacción luego se inactivó con NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-ciano-3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-1-(piridin-2-ilsulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-4). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,0$.

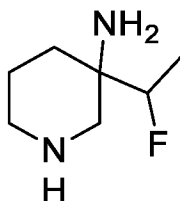
A una solución de 3-ciano-3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-1-(piridin-2-ilsulfonyl)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-4) (12 g, en bruto) en DMF (30 mL) se agregó NH_4Cl sat. (30 mL) y HCl ac. (30 mL, 6M). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 48 h. Se enfrió la reacción y se diluyó con H_2O (50 mL). Se extrajo el producto con EtOAc (50 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera (100 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EtOAc en PE, 0 %-20 %) para proporcionar 3-ciano-3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,30 (m, 5H), 5,30-5,15 (m, 2H), 4,65-4,15 (m, 2H), 3,10-2,70 (m, 2H), 2,25 (d, $J=11,2$ MHz, 1H), 2,10-1,60 (m, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,9$.

A una mezcla de 3-ciano-3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-5) (2,7 g, 8,44 mmol, 1,0 eq), solución de 1 M NaOH (12,6 mL, 1,5 eq) en MeOH (100 mL) se agregó H_2O_2 (30 %, 6,68 g, 59 mmol, 7,0 eq). Se agitó la reacción a 18 °C durante 36 hrs. Se inactivó la reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (50 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta secarse. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EtOAc en PE, 0-40 %) para proporcionar 3-carbamoil-3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-6). ^1H NMR (CDCl_3 400MHz): δ ppm 7,42-7,30 (m, 5H), 5,22-5,08 (m, 2H), 4,48 (brs, 1H), 3,99 (brs, 1H), 3,17-2,88 (m, 2H), 2,53 (brs, 1H), 1,76-1,46 (m, 7H).

A una solución de 3-carbamoil-3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-6) (1,34 g, 4 mmol, 1,0 eq) y KOH (560 mg, 10 mmol, 2,5 eq) en MeOH (30 mL) se agregó $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1,53 g, 4,8 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 15 °C durante 3hr. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl sat. (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EtOAc en PE, 0-30 %) para proporcionar 3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-7). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,42-7,30 (m, 5H), 5,24-5,08 (m, 2H), 4,30 (d, $J=14,2$ Hz, 1 H), 4,18-4,04 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,82 (brs, 2H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,57 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369,0$.

A una solución de 3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (293-7) (600 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 mL) se agregó TMSI (977 mg, 4,89 mmol, 3,0 eq). Se agitó la reacción a 16 °C durante 18hr. Se inactivó la reacción con agua (10 mL). Se ajustó la capa acuosa a pH=4-5 con solución de 1 M HCl. Se dividió la mezcla entre DCM y agua. Se liofilizó la capa acuosa para proporcionar la sal de HCl de 3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidin-3-amina (Intermedio 295-8). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,73 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,17 (d, $J=12,8$ Hz, 2 H), 2,98 (t, $J=10,2$ Hz, 1 H), 2,27 (d, $J=13,6$ Hz, 1 H), 2,01-1,78 (m, 2 H), 1,71 (t, $J=3,4$ Hz, 3 H), 1,65-1,50 (m, 1 H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177,1$

Intermedio 295-6: 3-(1-fluoroetil)piperidin-3-amina



295-6

ES 3 023 540 T3

A una solución de 3-metil 3-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (160 mg, 0,41 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó LiCl (510mg, 12,3 mmol) y NaBH₄ (462 mg, 12,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura hasta que no quedó material de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con EA, se lavó con 1 N HCl y salmuera. Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el alcohol en bruto. LC-MS: [M+H-100]⁺ =265,0.

A una solución del alcohol (560 mg, 1,537 mmol) en DCM (15 ml) se agregó reactivo de Dess-Martin reagent (782 mg, 1,844 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 2 hrs. Se trató la mezcla con NaHCO₃ ac. (10 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (10 ml*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. Se purificó el residuo, se eluyó con EA en n-hexano (0 a 50 %) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (295-1). LC-MS: [M+H-100]⁺ =624,8.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (295-1) (100 mg, 0,276 mmol) en THF (10 ml) se agregó por goteo CH₃MgBr ac. en 2-Me THF (3M, 0,138 ml, 0,414 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante otra 1 hr y se permitió que se calentara a 0 °C durante otras 2 hr. Se inactivó la mezcla con NH₄Cl sat. (10 ml) y se extrajo con EA (20 ml*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. Se purificó el residuo, se eluyó con EA en n-hexano (0 a 50 %) para proporcionar el alcohol. LC-MS: [M+H-100]⁺ =279,0. A una solución del alcohol (100 mg, 0,264 mmol) en DCM (3 ml) se agregó TFA (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2hrs. Se concentró la mezcla al vacío (a menos de 40 °C) para proporcionar 3-amino-3-(1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (295-2). LC-MS [M+H]⁺ =279,0.

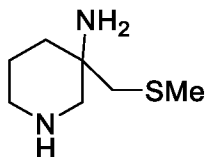
A una solución de 3-amino-3-(1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (295-2) (330 mg, 1,186 mmol), DMAP (14,48 mg, 0,119 mmol) y DIPEA (0,958 mL, 5,34mmol) en DCM (20 mL) se agregó NsCl (657 mg, 2,96 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a ta en N₂ durante la noche. Se trató la reacción con NaHCO₃ ac. (20 mL). Se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (20 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró. Se purificó el residuo, eluyó con n-hexano en EA (0 a 30 %) para proporcionar 2-metil-1-((4-nitrofenil)sulfonyl)-1,5-diazaspiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo (295-3). LC-MS: [M+H]⁺ = 445,8.

A una solución de 2-metil-1-((4-nitrofenil)sulfonyl)-1,5-diazaspiro[2.5]octano-5-carboxilato de bencilo (295-3) (420 mg, 0,943 mmol) en THF (10 mL) se agregó 1 M TBAF en THF (0,606 ml, 0,606 mmol) en N₂. Se calentó la mezcla a 45 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla a ta y se trató con EA (15 mL) y H₂O (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EA (15 mL *3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 3-(1-fluoroetil)-3-((4-nitrofenil)sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo (295-4). LC-MS: [M+H]⁺ = 465,8.

Se agitó una mezcla de ácido tioglucólico (71,2 mg, 0,773mmol) y DBU 235 (98 mg, 1,547 mmol) en CH₃CN (10 mL) en N₂ durante 5 min. Luego se agregó 3-(1-fluoroetil)-3-((4-nitrofenil)sulfonamido)piperidina-1-carboxilato de bencilo (295-4) (120 mg, 0,258mmol) en CH₃CN (2 mL). Se agitó la mezcla a ta durante la noche y se concentró. Se trató el residuo con EA (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. (5 mL *2), H₂O (10 mL) y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo mediante HPLC prep. para proporcionar 3-amino-3-(1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (295-5). LC-MS: [M+H]⁺ = 281,1.

A una solución de 3-amino-3-(1-fluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (295-5) (120 mg, 0,428 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó Pd(OH)₂ (60 mg) en N₂. Luego se agitó la mezcla en un globo de H₂ durante 3 hr. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para proporcionar 3-(1-fluoroetil)piperidin-3-amina (Intermedio 295-6). LC-MS: [M+H]⁺ = 147,1

Intermedio 297-6: 3-((metiltio)metil)piperidin-3-amina



297-6

A una solución de 3-etil 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (22-3) (18,0 g, 39,7 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 mL) se agregó MeSNa (11,0 g, 159 mmol, 4,0 eq) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 15-20 °C for 16 hr. La reacción se inactivó con agua (300 mL), y se extrajo con EtOAc (300 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante Combi Flash (30 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-etil 3-((metiltio)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (297-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,45 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 3,80-4,00 (1H, m), 3,25-3,60 (3H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 1,55-1,75 (3H, m), 1,10-1,30 (3H, m).

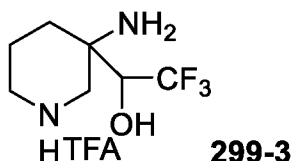
ES 3 023 540 T3

Se agitó una mezcla de 3-etil 3-((metiltio)metil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (297-1) (10,0 g, 28,5 mmol, 1,0 eq.) y LiOH·H₂O (12,0 g, 285 mmol, 10,0 eq.) en MeOH/THF/H₂O (120 mL, v/v/v = 1/1/1) se agitó a 20 °C durante 16 hr. Se concentró la reacción *al vacío*. Se diluyó el residuo con agua (200 mL) y se extrajo con MTBE (100 mL). Luego se ajustó el pH de la capa acuosa a 5 con 1H HCl, y se extrajo con EtOAc (200 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-((metiltio)metil)piperidina-3-carboxílico en bruto (297-2). LC-MS: [M+H]⁺ = 324,1.

Se agitó una mezcla de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-((metiltio)metil)piperidina-3-carboxílico (297-2) (8,00 g, 24,7 mmol, 1,0 eq), DPPA (7,50 g, 27,2 mmol, 1,1 eq) y Et₃N (5,00 g, 48,5 mmol, 2,0 eq.) en tolueno (100 mL) a 80 °C en N₂ por 1 hr. Luego se concentró la reacción *al vacío*. Se disolvió el residuo en dioxano (50 mL) y 6N HCl (50 mL), y se agitó la mezcla durante 16 hr a 25-30 °C. Se concentró la reacción *al vacío*. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 9 con 1N NaOH. Luego se extrajo la mezcla con EtOAc (200 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *al vacío*. Se disolvió el residuo en DCM (100 mL), DIPEA (10,0 g, 74,2 mmol, 3,0 eq) y se agregó Boc₂O (11,0 g, 48,4 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 25-30 °C durante 16 hr. Se concentró la reacción *al vacío*. Se purificó el residuo mediante Combi Flash (20 % EtOAc en PE) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-((metiltio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (297-5). LC-MS: [M+H-100]⁺ = 295,1.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-((metiltio)metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (297-5) (2,37 g, 6,00 mmol, 1 eq.) en CH₃CN (50 mL) se agregó por goteo TMSI (3,60 g, 18 mmol, 3 eq.) a alrededor de 0 °C. Luego de la adición, se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 2 h. Se inactivó cuidadosamente la mezcla de reacción con MeOH (20 mL) y HCl/dioxano (5 mL, 4M). La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Se agregó agua (20 mL) y se extrajo la mezcla con MTBE (40 mL*4). Se liofilizó la capa acuosa para proporcionar 3-((metiltio)metil)piperidin-3-amina en bruto (Intermedio 297-6).

Intermedio 299-3: Compuesto de 2,2,2-Trifluoroacetaldehído con 1-(3-aminopiperidin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1:1)

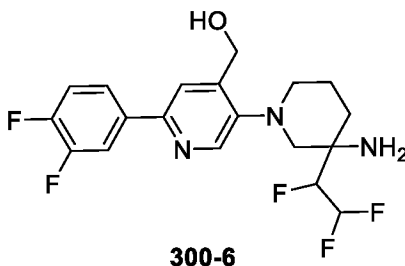


A una mezcla de 3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (5,0 g, 21,71 mmol, 1,0 eq) y 2,2,2-trifluoroetano-1,1-diol (10,08 g, 86,86 mmol, 4,0 eq) en THF (50 mL) se agregó K₂CO₃ (1,8 g, 13,03 mmol, 0,6 eq) a 60 °C durante 16 h. Se agregó a la mezcla 1N HCl (10 mL) y se extrajo con EA(40 mL*3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (30 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 3-nitro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (299-1). H NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,01 - 4,71 (m, 2H), 4,67 - 4,34 (m, 1H), 4,07 - 3,35 (m, 2H), 2,88 - 2,13 (m, 2H), 1,95 - 1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,36 (m, 9H). LCMS: [M+H-56]⁺ = 273,3.

A una solución de 3-nitro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (299-1) (4,0 g, 12,89 mmol, 1,0 eq) y NH₄Cl (3,45 g, 64,45 mmol, 5,0 eq) en EtOH/H₂O (40 mL, v/v = 4:1) se agregó Zn (8,43 g, 128,91 mmol, 10,0 eq) a 25 °C en N₂. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h, se trabajó en condiciones acuosas, se filtró y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA=10:1) para proporcionar 3-amino-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (299-2). H NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 2H), 3,22 - 2,74 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

A una solución de 3-amino-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (299-2) (1,2 g, en bruto) en DCM (10 mL) se agregó TFA (2 mL) por goteo con protección de nitrógeno y se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla para proporcionar el compuesto de 2,2,2-trifluoroacetaldehído con 1-(3-aminopiperidin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (1:1) (Intermedio 299-3).

Intermedio 300-6: (5-(3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metanol



ES 3 023 540 T3

A una solución de 3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3 g, 13,03 mmol) en THF (30 mL), se agregó K_2CO_3 (0,540 g, 3,91 mmol) y 1-etoxi-2,2-difluoroetanol (4,93 g, 39,1 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 18 h en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 40 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (300-1). LC-MS: $[M+H]^+ = 311,1$

Se agitó una solución de 3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-3-nitropiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (300-1) (2,0g, 6,45 mmol) en BAST (20 mL) a 60 °C durante 4 h en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, solución sat. de $NaHCO_3$, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-nitro-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (300-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 313,1$

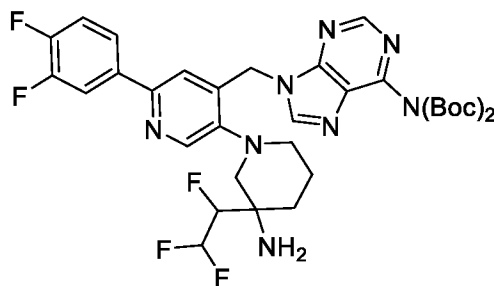
A una solución de 3-nitro-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (300-2) (1,36g, 4,35 mmol) en EtOH (30 mL) y agua (15 mL), se agregó Fe (2,432 g, 43,5 mmol) y NH_4Cl (1,165 g, 21,77 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 18 h en atmósfera de N_2 . Se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con agua, se extrajo con EtOAc (30ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 50 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (300-3). LC-MS: $[M+H]^+ = 283,2$.

A una solución de 3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (300-3) (700 mg, 2,480 mmol) en DCM (12 mL), se agregó TFA (4 mL), se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1h en atmósfera de N_2 . Se concentró la mezcla de reacción para proporcionar 3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-amina (300-4). LC-MS: $[M+H]^+ = 183,2$.

A una solución de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (0,847 g, 3,17 mmol) y 3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-amina (300-4) (1,3g, 3,17 mmol) en DMSO (30 mL) se agregó DIPEA (15 mL) a TA, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 8 hr en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se trabajó en condiciones acuosas y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 5-(3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (300-5). LC-MS: $[M+H]^+ = 430,1$.

A una solución de 5-(3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (300-5) (0,65 g, 1,514 mmol) en THF (20 mL) y Metanol (20 mL), se agregó cloruro de litio (1,284 g, 30,3 mmol) y tetrahidrobórato de sodio (1,145 g, 30,3 mmol) a TA, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3h en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 40 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar (5-(3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il)metanol (Intermedio 300-6). LC-MS: $[M+H]^+ = 402,2$.

Intermedio 300-7

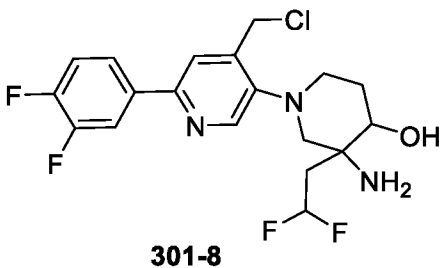


A una solución de (5-(3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piperidin-4-il)metanol (Intermedio 300-6) (500 mg, 1,246 mmol), Intermedio B (501 mg, 1,495 mmol) y trifenilfosfina (980 mg, 3,74 mmol) en THF (90 mL), se agregó DEAD (0,592 mL, 3,74 mmol) por goteo a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 hr en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se

ES 3 023 540 T3

purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 50 min) para proporcionar el Intermedio 300-7. LC-MS: $[M+H]^+ = 719,2$.

Intermedio 301-8: 3-amino-1-(4-(clorometil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol



A una solución de LDA (6,94 mL, 13,88 mmol) en THF (9 mL) se agregó una solución de 3-metil 4-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (1,5g, 5,78 mmol) en THF a -78°C en atmósfera N_2 , luego se agitó durante 10 min a esta temperatura, se agregó una solución de 1,1-difluoro-2-yodoetano (1,443 g, 7,52 mmol) en HMPA (5 mL, 28,7 mmol) a -15°C , se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3-metil 3-(2,2-difluoroetil)-4-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (301-1). LC-MS: $[M+H]^+ = 324,1$.

A una solución de 3-metil 3-(2,2-difluoroetil)-4-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (301-1) (0,6g, 1,856 mmol) en metanol (5 mL) se agregó una solución de LiOH (700 mg, 29,2 mmol) en agua (5 mL) a TA en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a TA durante 5 hr. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 4 mediante la adición de una solución de 3M HCl, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(2,2-difluoroetil)-4-hidroxipiperidina-3-carboxílico en bruto (301-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 310,1$.

A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(2,2-difluoroetil)-4-hidroxipiperidina-3-carboxílico (301-2) (0,4 g, 1,293 mmol) en Tolueno (10 mL) se agregó DPPA (0,534 g, 1,940 mmol) y TEA (0,721 mL, 5,17 mmol) a TA en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a 100°C durante 18 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 50 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 3a-(2,2-difluoroetil)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de tert-butilo (303-3). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (s, 1H), 6,43 - 5,89 (m, 1H), 4,41 - 4,15 (m, 2H), 4,13 (dt, $J = 12,9, 2,5$ Hz, 1H), 3,03 - 2,75 (m, 2H), 2,03 - 1,74 (m, 4H), 1,39 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 307,1$.

A una solución de 3a-(2,2-difluoroetil)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de tert-butilo (301-3) (400 mg, 1,306 mmol) en DCM (9 mL) se agregó TFA (3 mL, 38,9 mmol) a TA en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a TA durante 1 hr. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para proporcionar 3a-(2,2-difluoroetil)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona en bruto (301-4). LC-MS: $[M+H]^+ = 207,1$.

A una solución de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (259 mg, 0,970 mmol) y 3a-(2,2-difluoroetil)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (301-4) en DMSO (10 mL) se agregó DIPEA (10 mL, 57,3 mmol) a TA en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a 120°C durante 18 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml*3), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 5-(3a-(2,2-difluoroetil)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (301-5). LC-MS: $[M+H]^+ = 454,1$.

A una solución de 5-(3a-(2,2-difluoroetil)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (301-5) (40 mg, 0,088 mmol) en THF (5ml) y Metanol (5ml) se agregó LiCl (74,8 mg, 1,764 mmol) y NaBH_4 (33,4 mg, 0,882 mmol) a TA en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a TA durante 5 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 3a-(2,2-difluoroetil)-5-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (301-6). LC-MS: $[M+H]^+ = 426,2$.

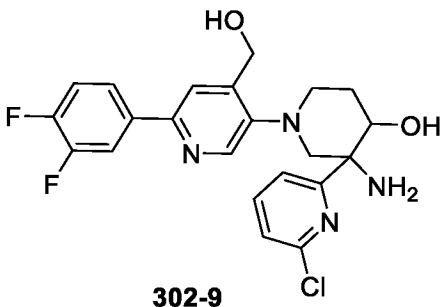
A una solución de 3a-(2,2-difluoroetil)-5-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (301-6) (100 mg, 0,235 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se agregó KOH (132 mg, 2,351 mmol) a TA

ES 3 023 540 T3

en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a 100 °C durante 18 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20ml), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 3-amino-3-(2,2-difluoroetil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ol (301-7). LC-MS: $[M+H]^+ = 400,1$.

A una solución de 3-amino-3-(2,2-difluoroetil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ol (301-7) (130 mg, 0,325 mmol) en DCM (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,119 mL, 1,627 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a TA durante 5 hr. La reacción se inactivó con 5 ml solución acuosa sat. de K_2CO_3 a 0 °C. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (20ml*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar 3-amino-1-(4-(clorometil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol en bruto (Intermedio 301-8). LC-MS: $[M+H]^+ = 418,1$.

Intermedio 302-9: 3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ol



A una solución de m-CPBA (23,17 g, 94 mmol) y 2-cloro-6-yodopiridina (15g, 62,6 mmol) en DCM (450 mL) se agregó TfOH (22,25 mL, 251 mmol) por goteo a 0 °C. Y luego se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 hr, se agregó mesitileno (9,54 mL, 68,9 mmol) por goteo a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 hr en atmósfera de N_2 . Se eliminó el solvente al vacío para proporcionar un producto en bruto. Se volvió a cristalizar el producto en bruto en Et_2O a -20 °C para proporcionar trifluorometanosulfonato de (6-cloropiridin-2-il)(mesitil)yodonio (302-1). LC-MS: $[M+H]^+ = 358$.

A una solución de 3-metil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,3 g, 5,05 mmol) en DMF (30 mL) se agregó tert-butoxido de potasio (0,680 g, 6,06 mmol) a TA, luego se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 min, se agregó trifluorometanosulfonato de (6-cloropiridin-2-il)(mesitil)yodonio (intermedio 302-1) (3,52 g, 5,56 mmol) a ta, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 hr en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en Hexano en 30 min) para proporcionar 3-metil 3-(6-cloropiridin-2-il)-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (302-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 369,0$

A una solución de 3-metil 3-(6-cloropiridin-2-il)-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (intermedio 302-2) (1,0g, 2,71 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó tetrahidrobtorato de sodio (0,205 g, 5,42 mmol) a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en Hexano en 30 min) para proporcionar 3-metil 3-(6-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (302-3). LC-MS: $[M+H]^+ = 371,0$

A una solución de 3-metil 3-(6-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (302-3) (0,9g, 2,427 mmol) en metanol (5 mL) y agua (5 mL) se agregó LiOH (0,581 g, 24,27 mmol) a TA, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 hr en atmósfera de N_2 . Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 4 con la adición de solución acuosa de HCl 5M, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(6-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidina-3-carboxílico (302-4). LC-MS: $[M+H]^+ = 357,1$.

A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(6-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidina-3-carboxílico (302-4) (0,8g, 2,242 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó DPPA (0,926 g, 3,36 mmol) y TEA (1,250 mL, 8,97 mmol) a TA, luego se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3h en atmósfera de N_2 , se agregó metanol (0,091 mL, 2,242 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 18 hr en atmósfera de N_2 . Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución:

ES 3 023 540 T3

0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 3a-(6-cloropiridin-2-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de tert-butilo (302-5). LC-MS: $[M+H]^+ = 354,1$.

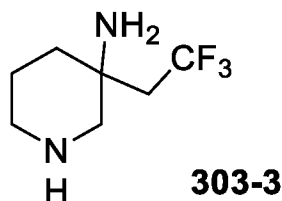
A una solución de 3a-(6-cloropiridin-2-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de tert-butilo (302-5) (400 mg, 0,113 mmol) en DCM (9 mL) se agregó TFA (3 ml) a ta, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3h. Se concentró la mezcla de reacción para proporcionar 3a-(6-cloropiridin-2-il)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona en bruto (302-6). LC-MS: $[M+H]^+ = 254,1$

A una solución de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (87 mg, 0,326 mmol) y 3a-(6-cloropiridin-2-il)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (302-6) (120mg, 0,326 mmol) en DMSO (5 mL), se agregó DIPEA (5 mL), se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 5 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 5-(3a-(6-cloropiridin-2-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (302-7). LC-MS: $[M+H]^+ = 501,1$

A una solución de 5-(3a-(6-cloropiridin-2-il)-2-oxohexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (302-7) (70 mg, 0,140 mmol) en metanol (5 mL) y THF (5 mL), se agregó cloruro de litio (59,2 mg, 1,398 mmol) y tetrahidrobórato de sodio (52,9 mg, 1,398 mmol), se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 3a-(6-cloropiridin-2-il)-5-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (302-8). LC-MS: $[M+H]^+ = 473,1$.

A una solución de 3a-(6-cloropiridin-2-il)-5-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)hexahidrooxazolo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (302-8) (50 mg, 0,106 mmol) en metanol (5 mL) y se agregó una solución de KOH (59,3 mg, 1,057 mmol) en agua (5ml) a ta, se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 8 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar 3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ol (Intermedio 302-9). LC-MS: $[M+H]^+ = 447,1$

Intermedio 303-3: 3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-amina



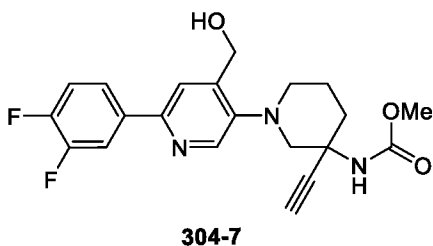
Se disolvieron el reactivo Togni (6,42 g, 19,46 mmol) y hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I) (483 mg, 1,297 mmol) en DMA (50 ml) en N₂. Luego se agregó reactivo 1 (3 g, 12,97 mmol) y TMSN₃ (2,99 g, 25,9 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se trató la mezcla con EA (50 ml) y H₂O (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EA (30 ml *3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo, eluyendo con EA en n-hexano (0 a 20 %) para proporcionar 3-azido-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (303-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,31 - 7,51 (m, 1 H), 5,03 - 5,34 (m, 1 H), 3,86 (d, J=12,80 Hz, 1 H), 3,20 (d, J=13,55 Hz, 1 H), 2,39 (br. s., 1 H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H), 1,81 (d, J=9,54 Hz, 2 H), 1,54 - 1,72 (m, 1 H).

A una solución de 3-azido-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (303-1) (1,3 g, 0,15 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó polvo de indio (1,3 g, 11,4 mmol) y NH₄Cl (0,609 g, 11,38 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo en un tubo sellado durante 2 hrs. Se enfrió la mezcla a ta y se filtró. El filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. para proporcionar sal de TFA de 3-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (303-2). LC-MS: $[M+H]^+ = 316,9$.

A una solución de 3-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (303-2) (500 mg, 1,58 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó Pd(OH)₂ (222 mg, 1,581 mmol) en N₂. Se agitó la mezcla en globo de H₂ durante 3 hr. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado en 3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-amina (Intermedio 303-3). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3,57 - 3,35 (m, 4H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,43 (q, J = 11,1 Hz, 2H), 2,25 (dddd, J = 17,3, 13,2, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,84 - 1,59 (m, 2H) LC-MS: $[M+H]^+ = 183,0$.

ES 3 023 540 T3

Intermedio 304-7: (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-etinilpiperidin-3-il)carbamato de metilo



A una solución de 3-etil 3-formilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (6,5 g, 20,4 mmol, 1,0 eq.) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (7,8 g, 40,8 mmol, 2,0 eq.) en metanol seco (120 mL) se agregó K₂CO₃ (8,5 g, 61,2 mmol, 3,0 eq.). Se agitó la mezcla a 1~7 °C durante 18h, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 70/30) para proporcionar 3-metil 3-etinilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (304-1). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7,48-7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,25-4,09 (m, 1H), 4,00-3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,14-2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,06-1,80 (m, 3H), 1,64-1,60 (m, 1H).

A una solución de 3-metil 3-etinilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (intermedio 304-1) (3,1 g, 10,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 mL) y agua (15 mL) se agregó LiOH·H₂O (1,7 g, 41,1 mmol, 4,0 eq.). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 2h. Se diluyó la mezcla con agua (100 mL), se extrajo con EA (80 mL). Se acidificó la capa acuosa a pH = 2 con 1N HCl (ac.). Se extrajo la suspensión con DCM (80 mL*2), se secó en Na₂SO₄, se concentró para proporcionar ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-etinilpiperidina-3-carboxílico en bruto (304-2). ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 10,03 (brs, 1H), 7,40-7,31 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,29-4,16 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 1H), 3,49 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,15-2,98 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,67-1,64 (m, 1H).

A una solución de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-etinilpiperidina-3-carboxílico (304-2) (2,7 g, 9,4 mmol, 1,0 eq.) en DCM (125 mL) se agregó NH₄Cl (1 g, 18,8 mmol, 2,0 eq.), HATU (7,1 g, 18,8 mmol, 2,0 eq.) y DIEA (4,9 g, 37,6 mmol, 4 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 16h. Se lavó la mezcla con agua (100 mL) y salmuera (150 mL), se secó en Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 50/50) para proporcionar 3-carbamoil-3-etinilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (304-3). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,21 (m, 5H), 6,68-6,59 (d, J = 36,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,11-5,01 (m, 2H), 4,25-4,02 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,89-2,64 (m, 1H), 2,26 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 2,12-1,71 (m, 3H), 1,57 (d, J = 10 Hz, 1H).

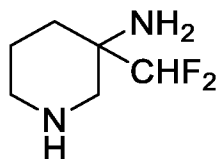
A una solución de 3-carbamoil-3-etinilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (304-3) (2,5 g, 8,7 mmol, 1,0 eq.) en metanol (100 mL) se agregó KOH (1,2 g, 21,8 mmol, 2,5 eq.). Luego se agregó PhI(OAc)₂ (2,8 g, 8,7 mmol, 1,0 eq.). Se agitó la mezcla resultante a 3~10 °C durante 30 min. El color pasó de incoloro a amarillo. Se concentró la reacción, se diluyó con agua (150 mL), se extrajo con EA (100 mL*2), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 70/30) para proporcionar 3-etinil-3-((metoxicarbonil)amino) piperidina-1-carboxilato de bencilo (304-4). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7,48-7,30 (m, 5H), 5,20-4,86 (m, 3H), 4,13-3,83 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,51-3,22 (m, 2H), 2,69-2,30 (m, 2H), 1,95-1,64 (m, 3H).

Se agitó una mezcla de 3-etinil-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (304-4) (800 mg, 2,53 mmol, 1,0 eq.) y TFA (10 mL) en DCM (10 mL) a 75 °C durante 12h. Se concentró la mezcla y se diluyó con DCM (20 mL), se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), se extrajo con CHCl₃/i-PrOH = 3/1 (50 mL*4), se secó en Na₂SO₄, se concentró para proporcionar (3-etinilpiperidin-3-il)carbamato de metilo (304-5). LCMS: [M+H]⁺=182,9.

A una mezcla de (3-etinilpiperidin-3-il)carbamato de metilo (304-5) (600 mg, 2,53 mmol, 1,0 eq.) y 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (670 mg, 2,53 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (10 mL) se agregó DIEA (2,3 g, 7,0 eq.). Luego se agitó la mezcla a 120 °C durante 2,5h. Se enfrió la mezcla y se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EA (50 mL*2), se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10/1 a 70/30) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-etinil-3-((metoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (304-6). LCMS: [M+H]⁺= 430,2.

A una solución de 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-etinil-3-((metoxicarbonil)amino) piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (intermedio 304-6) (280 mg, 0,652 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (12 mL) se agregó L-selectrida (3,9 mL) por goteo a 0 °C en N₂. Se agitó la solución a 0 °C durante 30 min. Se inactivó la mezcla con solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con EA (50 mL*2), se secó en Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 1/1) para proporcionar (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-etinilpiperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 304-7). LCMS: 402,1 [M+H]⁺=402,1.

Intermedio 305-5: 3-(difluorometil)piperidin-3-amina

**305-5**

A una solución de 3-etil 3-formilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (7,0 g, 21,9 mmol, 1,0 eq.) en DCM (100 mL) a 0 °C en atmósfera de N₂ se agregó DAST (14,1 g, 87,8 mmol, 4,0 eq.) por goteo. Se permitió que la reacción se calentara a 10 °C y se agitó durante 16 h. Se enfrió la reacción a 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ ac. (100 mL) cuidadosamente. Se extrajo la mezcla con DCM (50 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (PE/EA=10/1) para proporcionar 4,0 g de producto en bruto, que se purificó además mediante *prep*-HPLC (0,1 % TFA como aditivo) para proporcionar 3-etil 3-(difluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (305-1). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,28 (m, 5H), 5,89 (t, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,27-4,05 (m, 2H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,30-1,12 (m, 3H).

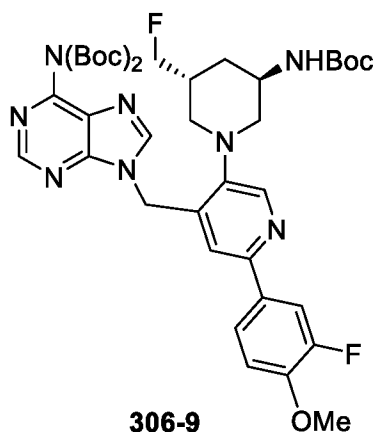
A una mezcla de 3-etil 3-(difluorometil)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (305-1) (2,6 g, 7,62 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL), MeOH (10 mL) y H₂O (10 mL) se agregó LiOH·H₂O (3,2 g, 76,2 mmol, 10 eq.). Se agitó la reacción a 40 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se acidificó a pH = 3 con 6M HCl, luego se extrajo con DCM (30 mLx3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(difluorometil)piperidina-3-carboxílico (305-2). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,25 (m, 5H), 5,93 (t, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,55-4,42 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 3H). LCMS: [M+H]⁺=314.

A una mezcla de ácido 1-((benciloxi)carbonil)-3-(difluorometil)piperidina-3-carboxílico (305-2) (3,4 g, 10,9 mmol, 1,0 eq.) y Et₃N (2,2 g, 21,72 mmol, 2,0 eq.) en tolueno (50 mL) en atmósfera de N₂ se agregó DPPA (3,3 g, 11,9 mmol, 1,1 eq.). Se calentó la reacción y se agitó a 60 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc (100 mL), luego se lavó con H₂O (50 mLx2). Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3-(difluorometil)-3-is °Cianatopiperidina-1-carboxilato de bencilo (305-3).

A una solución de 3-(difluorometil)-3-isocianatopiperidina-1-carboxilato de bencilo (305-3) (3,4 g, 10,9 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (10 mL) se agregó 6M HCl (10 mL). Se agitó la reacción a 40 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar dioxano, luego se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc(20 mL). Se basificó la fase acuosa a pH = 10 con NaOH ac. Se extrajo la mezcla con DCM (50 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-amino-3-(difluorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (305-4). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,28 (m, 5H), 5,56 (t, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,35-3,00 (m, 2H), 1,87-1,65 (m, 4H), 1,30-1,15 (m, 2H). LCMS: [M+H]⁺=285.

Se hidrogenó una mezcla de 3-amino-3-(difluorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (intermedio 305-4) (1,8 g, 6,33 mmol, 1 eq.) y Pd/C (10 %, 1,5 g) en EtOH (36 mL) en globo de H₂ durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado hasta secarse para proporcionarse 3-(difluorometil)piperidin-3-amina (Intermedio 305-5). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 5,68 (t, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H).

Intermedio 306-9: (tert-butoxicarbonil)(9-((5-((3R,5R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo



Se agitó una mezcla de 5-bromonicotinato de etilo (20,0 g, 86,9 mmol, 1 eq.), $\text{NH}_2\text{B oC}$ (12,2 g, 104 mmol, 1,2 eq.), Xant-Phos (1,60 g, 2,77 mmol, 0,03 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,60 g, 1,75 mmol, 0,02 eq.) y Cs_2CO_3 (40,0 g, 123 mmol, 1,4 eq.) y dioxano (300 mL) se agitó a 110 °C en atmósfera de N_2 durante 16 h. Luego se concentró la mezcla de reacción hasta secarse. Se agregó agua (800 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (300 mL*2). Se secaron las capas orgánicas combinadas en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante combi flash (EtOAc/PE=0-40 %) para proporcionar 5-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo (306-1). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,99 (brs, 1H), 4,41 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

A una solución de LAH (3,05 g, 80,3 mmol, 1,6 eq.) en THF (200 mL) se agregó por goteo una solución de 5-((tert-butoxicarbonil)amino)nicotinato de etilo (306-1) (13,5 g, 50,7 mmol, 1 eq.) en THF (200 mL) a 0 °C. Luego de la adición, se agitó la mezcla de reacción a alrededor de 0 °C durante 2 h. Luego se inactivó cuidadosamente la mezcla de reacción con agua (3 mL), 10 % NaOH (3 mL) y agua (10 mL). Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado hasta secarse. Se purificó el residuo mediante combi flash (EtOAc/PE=0-100 %) para proporcionar 5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (306-2). $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,23 (brs, 1H), 4,69 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Se hidrogenó una mezcla de 5-(hidroximetil)piridin-3-il)carbamato de tert-butilo (intermedio 306-2) (10,0 g, 44,6 mmol, 1 eq.) y PtO_2 (3,0 g) en AcOH (3 mL) y EtOH (300 mL) en atmósfera de H_2 (50 psi) a 50 °C durante 7 días. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado hasta secarse para proporcionar 5-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (306-3). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,1$

A una suspensión de 5-(hidroximetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (306-3) (10,0 g, impuro, 1 eq.) y NaHCO_3 (10,9 g, 130 mmol, 3 eq.) en THF (100 mL) y H_2O (100 mL) se agregó por goteo CbzCl (8,20 g, 47,4 mmol, 1,1 eq.) a alrededor de 0 °C. Luego de la adición, se agitó la mezcla de reacción a alrededor de 20 °C durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (400 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL*3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4 , y se concentraron hasta secarse. Se purificó el residuo mediante combi flash (EtOAc/PE=0-70 %) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (306-4). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,25 (m, 5H), 5,25-5,05 (m, 2H), 4,80-4,10 (m, 3H), 3,65-3,40 (m, 4H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,98-1,65 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,15-1,00 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 387,1$.

A una mezcla de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (306-4) (3,50 g, 9,60 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 mL) se agregó Et_3N (13,6 g, 134 mmol, 14,0 eq.), $\text{FSO}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ (5,80 g, 19,2 mmol, 2,0 eq.) y TEA.3HF (6,19 g, 38,4 mmol, 4,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyentes: PE/EA 10/1 a 3/1) para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (306-5). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 389,1$.

A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (306-5) (2,50 g, 6,83 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (30 mL) se agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (250 mg, 10 % en peso). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar 5-(fluorometil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (306-6). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,1$.

A una solución de 5-(fluorometil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (306-6) (1,50 g, 6,51 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (15 mL) se agregó DIEA (5,89 g, 45,6 mmol, 7,0 eq.) y 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinato de metilo (Intermedio D) (1,82 g, 6,51 mmol, 1,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 120 °C en N_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mLx3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL),

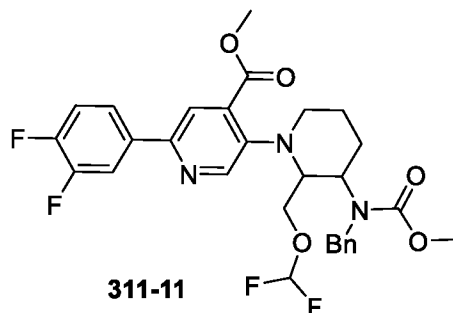
ES 3 023 540 T3

se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA 10/1 a 2/1) y se purificó además mediante prep-HPLC (0,05 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como aditivo) para proporcionar 5-((3R,5R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinato de metilo (306-7). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,42-1,41 (m, 10H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492,2$

A una mezcla de 5-((3R,5R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinato de metilo (306-7) (120 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq.) y LiCl (102 mg, 2,44 mmol, 10 eq.) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se agregó NaBH_4 (181 mg, 4,88 mmol, 20 eq.) en pequeñas porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se agregó agua (20 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (10 mLx3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (10 mLx2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ((3R,5R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-5-(fluorometil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (306-8). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464,3$

A una mezcla de ((3R,5R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-5-(fluorometil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (intermedio 306-8) (100 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq.), Intermedio B (109 mg, 0,32 mmol, 1,5 eq.), $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (66,0 mg, 0,32 mmol, 1,5 eq.) y THF (10 mL) se agregó DIAD (66,0 mg, 0,32 mmol, 1,5 eq.) por goteo. Luego de la adición, se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 h en N_2 . Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (PE/EA = 5:1 a 1:1) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-((3R,5R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 306-9). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 803,4$

Intermedio 311-11: 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo



A una solución de ácido 3-aminopicolínico (50 g, 360 mmol, 1,0 eq) en MeOH anhidro (500 mL) se agregó H_2SO_4 conc. (106 g, 1090 mmol, 3,0 eq) por goteo. Se agitó la reacción a 80 °C durante 48 h. Se agregó SOCl_2 (130 g, 1090 mmol, 3,0 eq) a la reacción y se agitó a 80 °C durante otras 48 h. Se concentró la reacción y se diluyó con agua (500 mL), se basificó con K_2CO_3 (s) a $\text{pH}=9$, se extrajo con EA (500 mLx3), se lavó con salmuera (500 mL), se secó en Na_2SO_4 , se concentró para proporcionar 3-aminopicolinato de metilo (311-1). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8,04 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J=4,3$, 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, $J=1,3$, 8,4 Hz, 1H), 5,76 (br s, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 3H).

A una solución de 3-aminopicolinato de metilo (311-1) (27 g, 180 mmol, 1,0 eq) y K_2CO_3 (48 g, 350 mmol, 2,0 eq) en MeCN (500 mL) se agregó carbonocloridato de metilo (33 g, 350 mmol, 2,0 eq) a 20 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 mL), se concentró. Se acidificó el residuo con 1N HCl a $\text{pH}=3$, se extrajo con EA (500 mLx3), se lavó con NaHCO_3 sat. (500 mL) y salmuera (300 mL), se secó en Na_2SO_4 , se concentró para proporcionar 3-((metoxicarbonil)amino)picolinato de metilo (311-2). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 10,39 (br s, 1H), 8,82 (dd, $J=1,4$, 8,7 Hz, 1H), 8,34 (dd, $J=1,5$, 4,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Se agitó una solución de 3-((metoxicarbonil)amino)picolinato de metilo (intermedio 311-2) (22 g, 105 mmol, 1,0 eq) y PtO_2 (5 g, 23 % en peso) en AcOH (220 mL) a 25 °C y 5MPa en H_2 durante 144 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró para proporcionar (2S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-2-carboxilato de metilo (311-3).

A una solución de (2S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-2-carboxilato de metilo (311-3) (30 g, alrededor de 105 mmol, 1,0 eq) en THF (300 mL) se agregó TEA (53 g, 525 mmol, 5,0 eq) y Boc_2O (69 g, 315 mmol, 3,0 eq) a 20 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua (100 mL), se acidificó con 1 N HCl a $\text{pH}=3$, se extrajo con EA (100 mLx3), se lavó con salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4 , se concentró. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EA% = 0 %~50 %) para proporcionar 2-metil (2S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (311-4).

ES 3 023 540 T3

A una solución de 2-metil (2S,3R)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (311-4) (33 g, 104 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (660 mL) se agregó LiAlH₄ (5,15 g, 136 mmol, 1,3 eq) a -78 °C ~ -10 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en NH₄Cl sat. (700 mL), se acidificó con 1 N HCl a PH=5, se extrajo con EA (500 mL×3), se lavó con salmuera (500 mL), se secó en Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EA% = 0 % ~ 70 %) para proporcionar (2S,3R)-2-(hidroximetil)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 1-(tert-butilo) (311-5). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 5,70 (br s, 1H), 4,44 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 3,92 (br d, J=10,9 Hz, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,64 (br s, 3H), 2,98 - 2,64 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 289,2.

A una mezcla de (2S,3R)-2-(hidroximetil)-3-((metoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (311-5) (5 g, 17 mmol, 1,0 eq), BnBr (12 g, 69 mmol, 1,0 eq) y TBAI (3,1 g, 9 mmol, 0,5 eq) en THF anhidro (50 mL) se agregó NaH (2,6 g, 65 mmol, 3,8 eq) a 20 °C. Luego de la adición, se agitó la reacción a 60 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución de NH₄Cl sat. (200 mL), se extrajo con EA (100 mL×3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EA % = 0 % ~ 50 %) para proporcionar (2S,3R)-3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((benciloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (311-6). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,53 - 6,90 (m, 10H), 4,90 - 3,31 (m, 12H), 3,08 - 2,74 (m, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,28 (m, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 469,4.

Se agitó una solución de (2S,3R)-3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((benciloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (intermedio 311-6) (7,2 g, 15 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 mL) y TFA (20 mL) a 20 °C durante 20 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (100 mL), se basificó con K₂CO₃(s) a PH=9, se extrajo con EA (100 mL×3), se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se concentró para proporcionar bencil((2S,3R)-2-((benciloxi)metil)piperidin-3-il)carbamato de metilo (311-7). LC-MS: [M+H]⁺ = 369,5.

Se agitó una mezcla de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (30 g, 0,112 mmol, 1,0 eq) y m-CPBA (30 g, 0,174 mmol, 1,55 eq) en CDCl₃ (500 mL) a 65 °C durante 20 h. Se agregó más m-CPBA (30 g, 0,174 mmol, 1,55 eq) a la mezcla de reacción y se agitó la reacción a 65 °C durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (300 mL), se basificó con K₂CO₃(s) a PH=8, se extrajo con EA (300 mL×3), se lavó con salmuera (300 mL), se secó en Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el producto en bruto con trituración con PE/MTBE=1/1 (100 mL) para proporcionar 1-óxido de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)piperidina (311-7A). LC-MS: [M+H]⁺ = 284,2.

Se agitó una mezcla de bencil((2S,3R)-2-((benciloxi)metil)piperidin-3-il)carbamato de metilo (311-7) (17 g, 0,06 mol, 4,0 eq) y 1-óxido de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoro-4-(metoxicarbonil)piperidina (311-7A) (6 g, alrededor de 15 mmol, 1,0 eq) en DIPEA (40 mL) y DMSO (40 mL) a 120 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (100 mL), se extrajo con EA (50 mL×3), se lavó con salmuera (20 mL), se secó en Na₂SO₄, se concentró. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EA%=10 % ~ 100 %) para proporcionar 1-óxido de 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((benciloxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(metoxicarbonil)piperidina (311-8). LCMS: [M+H]⁺ = 632,5.

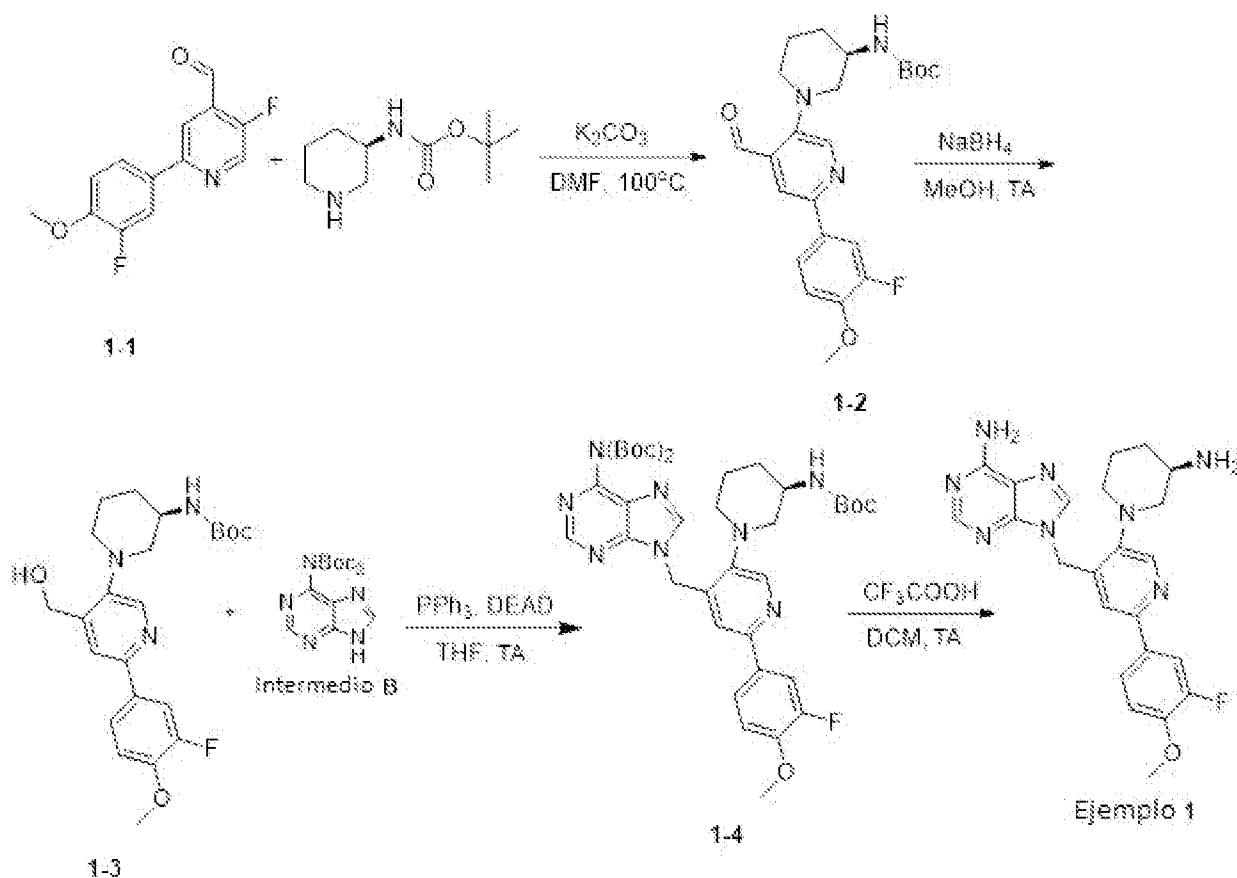
Se agitó una mezcla de 1-óxido de 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((benciloxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)-4-(metoxicarbonil)piperidina (311-8) (5200 mg, alrededor de 4,69 mmol, 1,0 eq) y Pd(OH)₂ (2000 mg, 38 % en peso) en MeOH (25 mL) y EA (25 mL) a 60 °C y 50 Psi durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EA%=0 % ~ 60 %) para proporcionar 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((benciloxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (311-9). LCMS: [M+H]⁺ = 616,7.

Se agitó una mezcla de 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((benciloxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (311-9) (1500 mg, 2,44 mmol, 1,0 eq) y Pd(OH)₂ (1500 mg, 100 % en peso) en EA (45 mL) a 60 °C y 50 Psi durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante combi-flash (EA%=0 % ~ 50 %) para proporcionar 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (311-10). LCMS: [M+H]⁺ = 526,5.

A una solución de 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (311-10) (300 mg, 0,571 mmol) y CuI (21,74 mg, 0,114 mmol) en MeCN (10 mL), se agregó ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,113 mL, 1,142 mmol) por goteo a 55 °C, se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 2 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con EA, se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 40 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 5-(3-(bencil(metoxicarbonil)amino)-2-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio 311-11). LCMS: [M+H]⁺ = 576,3.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: (R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó una suspensión de 5-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)isonicotinaldehído (intermedio 1-1) (800 mg, 3,21 mmol), piperidin-3-ilcarbamato de (R)-tert-butilo (643 mg, 3,21 mmol) y carbonato de potasio (887 mg, 6,42 mmol) en DMF (15 mL) a $100^\circ C$ durante 20 hr. Se diluyó la mezcla con H_2O (30 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H_2O (20 mL*2), salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar (R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-formilpiridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1-2). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 11,7, 9,0 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,40 (s, 10H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 429,9.

A una suspensión de (R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1-2) (260 mg, 0,605 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó borohidruro de sodio (22,9 mg, 0,605 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 30 min y se eliminó el solvente a presión reducida. Se volvió a disolver el residuo en DCM (30 mL), se trabajó en condiciones acuosas y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (10-50 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar (R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1-3). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 – 7,62 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,88 – 4,72 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (dt, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,78 (q, J = 13,1, 11,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 431,9.

A una solución de (R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (1-3) (370 mg, 0,857 mmol), Intermedio B (300 mg, 0,895 mmol) y PPh_3 (704 mg, 2,68 mmol) en THF (15 mL) se agregó DEAD (0,425 mL, 2,68 mmol) por goteo a $0^\circ C$. Se agitó la mezcla a ta durante 1hr. Se diluyó la mezcla con H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-50 % EtOAc en hexano en 40 min) para proporcionar (R)-1-(6-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-((9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (1-4). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,90 – 5,72 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,99 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (s, 18H). LC-MS: $[M+H]^+$ = 749,0.

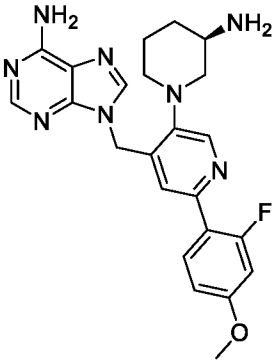
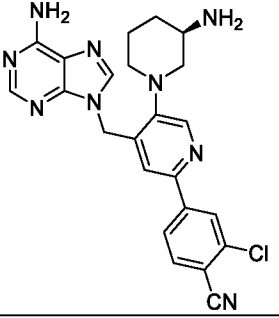
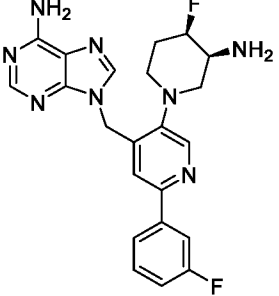
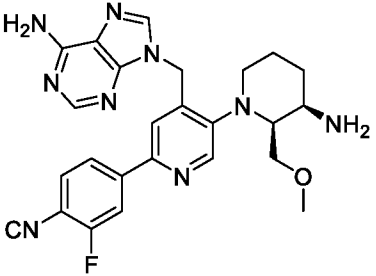
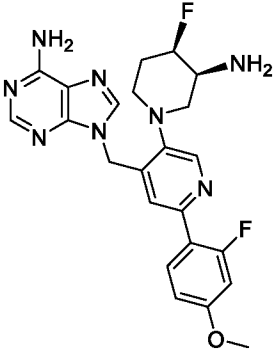
ES 3 023 540 T3

A una solución de (R)-((tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (1-4) (360 mg, 0,481 mmol) en DCM (9 mL) se agregó TFA (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante Prep-HPLC (condición básica, $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}\%$ =0,05 %, $\text{MECN}/\text{H}_2\text{O}$ =0-95 % en 12 min) para proporcionar (R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina (Ejemplo 1). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 – 8,32 (m, 3H), 7,69 – 7,53 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (td, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 5,85 – 5,63 (m, 2H), 3,93 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 3,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,89 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 10,1 Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,1$.

Los Ejemplos 2-21 se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo #	Estructura	^1H NMR y MS
2		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,56 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,85 (td, J =8,03, 1,76 Hz, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 1 H) 7,32 (s, 2 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 5,42 - 5,68 (m, 2 H) 4,66 - 4,94 (m, 1 H) 2,86 - 3,19 (m, 4 H) 1,87 - 2,23 (m, 2 H) 1,73 (br. s., 1 H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,9$, 437,9.
3		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,73 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (ddt, J = 8,2, 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 5,63 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,90 (dt, J = 7,4, 3,5 Hz, 1H), 3,25 - 2,98 (m, 4H), 2,89 (ddd, J = 11,5, 7,4, 3,8 Hz, 1H), 1,90 (dddd, J = 33,5, 13,2, 6,7, 3,6 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,2$, 454,2.
4		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,15 (td, J = 8,2, 7,7, 2,3 Hz, 1H), 5,85 – 5,67 (m, 2H), 3,62 (tt, J = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,14 (dq, J = 10,5, 6,5, 4,5 Hz, 2H), 3,05 (td, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 9,5, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 1,90 (ddq, J = 13,2, 8,8, 4,0 Hz, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418,9$.
5		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 12,6, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,5, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,79 (dd, J = 5,4, 2,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,22 – 3,02 (m, 4H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 15,0, 9,6, 4,9 Hz, 1H), 2,03 (ddd, J = 36,1, 14,0, 10,3 Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,9$, 467,9.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
6		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 13,3, 2,5 Hz, 1H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (dt, J = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 3,05 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,91 (ddq, J = 13,2, 8,6, 4,3 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 448,9.
7		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) : 8,61 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,92 – 5,49 (m, 2H), 3,60 (tt, J = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,23 – 2,97 (m, 3H), 2,09 (dddd, J = 41,4, 10,0, 7,1, 3,5 Hz, 2H), 1,92 – 1,62 (m, 2H) LC-MS: [M+H] ⁺ =459,8
8		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,24 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (td, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (tt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,80 – 4,57 (m, 1H), 3,25 – 3,06 (m, 4H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,21 (td, J = 11,0, 10,3, 5,7 Hz, 1H), 2,04 (ddd, J = 36,2, 14,1, 10,4 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 436,9, 437,9.
9		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,80 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,64 – 3,50 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,15 – 1,97 (m, 2H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,57 – 1,39 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 487,9, 488,9.
10		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,91 – 6,71 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 4,81 (ddt, J = 49,4, 5,4, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18 – 2,83 (m, 5H), 2,20 – 1,88 (m, 2H), 1,85 – 1,58 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 466,9, 470,9.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
11		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8,50 (d, J = 26,4 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,14 – 6,93 (m, 2H), 5,93 – 5,62 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (ddd, J = 44,7, 9,9, 3,8 Hz, 2H), 3,22 – 3,01 (m, 3H), 2,22 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,69 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 430,9
12		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,32 – 8,17 (m, 2H), 7,87 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (ddt, J = 5,1, 3,2, 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 3H), 5,65 (s, 2H), 5,15 – 4,95 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 39,0, 22,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,04 (dq, J = 12,6, 4,5 Hz, 1H), 2,32 – 2,04 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 452,9, 453,9.
13		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,6 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,6 (s, 2H), 4,9 4,81 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 4H), 3,05 – 3,01 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,14 – 1,88 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 461,9, 462,9.
14		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,58 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,20 – 3,04 (m, 4H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 1H), 2,12 – 1,93 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 460,9, 461,9.

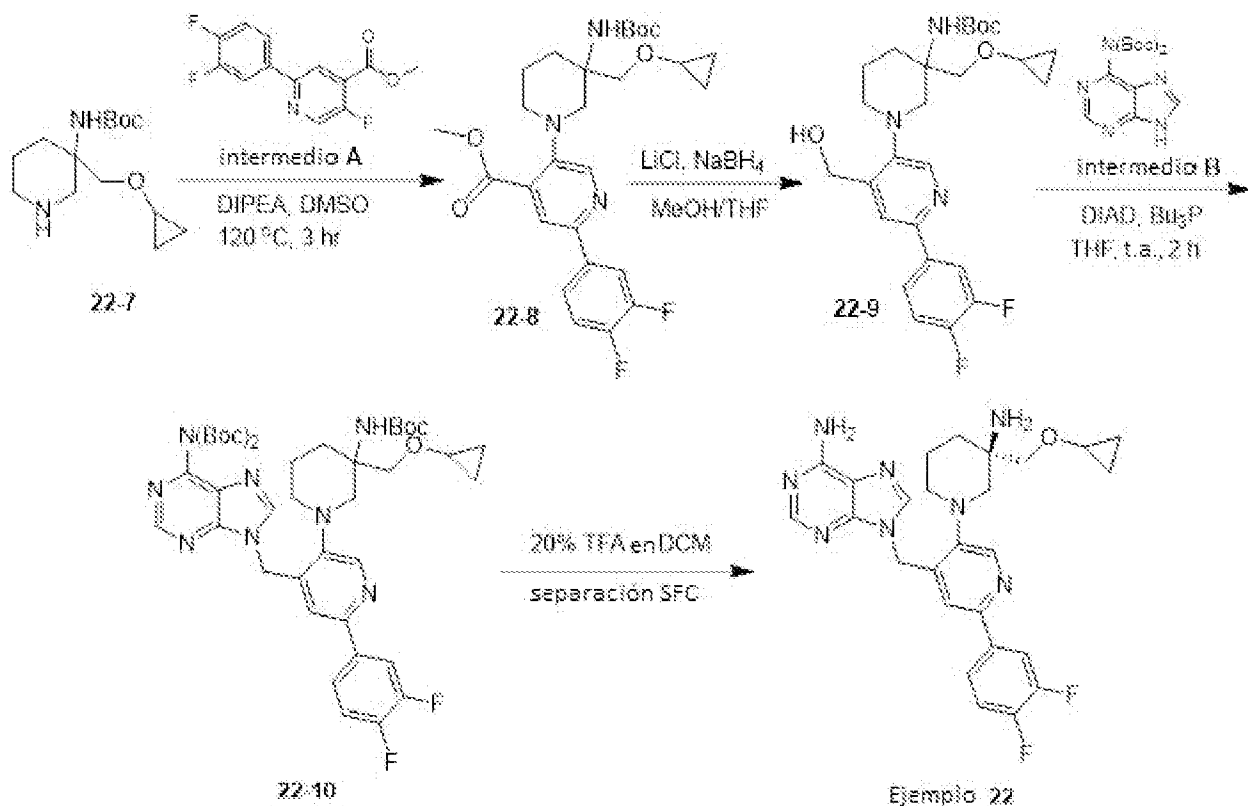
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
15		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,5, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,48 (dt, J = 7,1, 3,3 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,22 – 2,95 (m, 4H), 2,85 (ddd, J = 11,4, 7,4, 3,6 Hz, 1H), 2,06 (ddt, J = 18,0, 7,4, 3,0 Hz, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 478,9, 479,9.
16		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,52 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 13,0, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 – 7,07 (m, 2H), 5,50 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,32 – 3,09 (m, 3H), 2,71 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,09 – 1,54 (m, 3H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 485,1
17		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,35 (m, 2H), 7,22 – 7,02 (m, 1H), 5,87 – 5,64 (m, 2H), 4,10 (ddt, J = 18,1, 9,6, 4,6 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,57 – 2,37 (m, 2H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 454,9
18		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d 8,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,49 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,95-1,80 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 462,3

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
19		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,79 – 7,45 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,92 – 5,61 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,12 (dq, J = 14,0, 4,9, 4,0 Hz, 2H), 3,04 – 2,94 (m, 1H), 2,17 (dt, J = 10,4, 5,0 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 447,8
20		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 12,6, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,76 (q, J = 16,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 1H), 2,96 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,98 (t, J = 10,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,52 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 462,9.
21		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 – 7,41 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,89 – 5,68 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58 (tt, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 3,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,17 (dt, J = 10,4, 5,0 Hz, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,90 (qt, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 1,80 – 1,62 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 447,8

Ejemplo 22: (R)-9-((5-(3-amino-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina



Se agitó una mezcla de (3-(ciclopropoximetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 22-7) (300 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq), 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de tert-butilo (intermedio A) (296 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (1,00 g, 7,77 mmol, 7,0 eq) en DMSO (3 mL) a 120 °C en N₂ durante 3 hr. Se inactivó la mezcla con agua (200 mL) a 10 °C, y se extrajo con EtOAc (100 mLx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante Combi Flash (20 % EtOAc en PE) para proporcionar 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (22-8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,48 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 5,63 (1H, brs), 3,80-4,05 (4H, m), 3,57 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,15-3,35 (3H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,25-1,40 (1H, m), 0,40-0,60 (4H, m).

A una solución de 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (22-8) (330 mg, 0,638 mmol, 1,0 eq) en THF/MeOH (10 mL, v/v = 1/1) se agregó LiCl (270 mg, 6,38 mmol, 10,0 eq) seguido de NaBH₄ (480 mg, 12,75 mmol, 20,0 eq) a 15-20 °C. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 hr. Se inactivó la reacción con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mLx3). Se secó la capa orgánica combinada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar (3-(ciclopropoximetil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo en bruto (22-9). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,43 (1H, s), 7,75-7,85 (1H, m), 7,60-7,70 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 4,79 (2H, s), 4,76 (1H, brs), 3,65-3,85 (3H, m), 3,35-3,45 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,55-1,60 (1H, m), 1,44 (9H, s), 0,40-0,60 (4H, m).

A una solución de (3-(ciclopropoximetil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (22-9) (300 mg, 0,613 mmol, 1,0 eq.), Intermedio B (310 mg, 0,919 mmol, 1,5 eq.) y Bu₃P (372 mg, 1,84 mmol, 3,0 eq.) en THF (10 mL) se agregó DIAD (372 mg, 1,84 mmol, 3,0 eq.) at 0 °C. Se agitó la mezcla a 20-30 °C durante 2 hr. Se concentró la reacción al vacío. Se purificó el residuo mediante Combi Flash (30-40 % EtOAc en PE) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (22-10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,88 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,60-7,70 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 5,70 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 5,53 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 5,19 (1H, brs), 3,75-3,90 (2H, m), 3,40-3,50 (intermedio.50 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 2,90-3,10 (3H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 1,70-1,80 (1H, m), 1,55-1,65 (1H, m), 1,45 (18H, s), 1,35 (9H, s), 0,40-0,60 (4H, m).

Se agitó una solución de (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (22-10) (270 mg, 0,335 mmol) en 20 % TFA en DCM (7,5 mL) a 15-20 °C durante 2 hr. Luego se ajustó el pH a 8-9 mediante NH₃.H₂O. y se extrajo con DCM (100 mLx3).

ES 3 023 540 T3

Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo con Prep-HPLC (0,1 % NH₃.H₂O como aditivo) y SFC para proporcionar (R)-9-((5-(3-amino-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina (Ejemplo 22). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,51 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 7,70-7,80 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,25-7,40 (2H, m), 5,66 (2H, s), 3,60-3,80 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 2,90-3,15 (4H, m), 1,55-2,00 (4H, m), 1,25-1,40 (1H, m), 0,35-0,65 (4H, m). LC-MS: [M+H]⁺ = 506,8.

Los Ejemplos 23-46 se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 22.

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
23		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,76-7,91 (m, 2H), 7,65 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 5,71 (br d, <i>J</i> =12,8 Hz, 1H), 5,47 (br s, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,54 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,93-3,06 (m, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,28 (br d, <i>J</i> =14,3 Hz, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,75 (br d, <i>J</i> =13,8 Hz, 1H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,18-1,39 (m, 3H), 0,80-0,95 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 480,9.
24		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,40-1,82 (4H, m), 2,68-3,05 (4H, m), 3,20 (1H, t), 3,26 (3H, s), 3,42 (1H, d), 5,56 (3H, t), 7,01 (1H, t), 7,15 (1H, s), 7,25-7,44 (2H, m), 8,12 (2H, d), 8,38 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ = 463,1.
25		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dt, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 – 3,53 (m, 2H), 3,14 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,87 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 2,00 – 1,74 (m, 2H), 1,73 – 1,48 (m, 2H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 1,12 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 520,8, 521,8.
26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 3H), 7,00 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 5,63 – 5,47 (m, 2H), 3,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,08 – 2,93 (m, 3H), 2,75 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,61 (td, <i>J</i> = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 1,40 (dt, <i>J</i> = 12,6, 5,2 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 496,8, 497,8.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (dt, <i>J</i> = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 3H), 5,61 – 5,42 (m, 2H), 3,41 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,04 – 2,86 (m, 3H), 2,73 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,52 (m, 5H), 1,37 (ddt, <i>J</i> = 10,6, 8,0, 3,9 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 478,9, 479,9.
28		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,22-8,27 (m, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,57 (br d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,04-3,16 (m, 2H), 2,86-3,04 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 2H), 1,50-1,73 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =496,8.
29		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (td, <i>J</i> =8,8, 6,7 Hz, 1H), 6,96 (td, <i>J</i> =8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (ddd, <i>J</i> =11,3, 8,8, 2,5 Hz, 1H), 5,48-5,65 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,35 (m, 1H), 2,91-3,09 (m, 4H), 1,88-2,01 (m, 2H), 1,63 (br s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =480,9.
30		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,32 (d, <i>J</i> = 6.Hz, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 3H), 1,93 –1,50 (m, 8H). LC-MS: [M+H] ⁺ =520,7.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
31		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,44 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (1H, dd, <i>J</i> = 13,2, 2,0 Hz), 7,50 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,30 (2H, brs), 7,15-7,25 (2H, m), 5,45-5,60 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,53 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 3,20-3,35 (2H, m), 2,85-2,95 (3H, m), 2,68 (1H, d, <i>J</i> = 11,2 Hz), 1,25-1,85 (6H, m), 0,25-0,50 (4H, m). LC-MS: [M+H] ⁺ = 519,1.
32		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 2,0, 12,8 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,59-5,50 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 3H), 1,68-1,16 (m, 5H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,2.
33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (t, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,90 – 6,75 (m, 3H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,98 (t, <i>J</i> = 11,8 Hz, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,60 (ddd, <i>J</i> = 13,0, 8,6, 4,3 Hz, 1H), 1,39 (ddd, <i>J</i> = 12,3, 7,4, 4,4 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 492,9, 493,9.
34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (ddd, <i>J</i> = 12,2, 8,0, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dt, <i>J</i> = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 3H), 5,64 – 5,38 (m, 2H), 3,60 – 3,41 (m, 2H), 3,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,08 – 2,85 (m, 3H), 2,70 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (ddd, <i>J</i> = 13,0, 8,7, 4,2 Hz, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 1,02 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 508,9, 509,9.

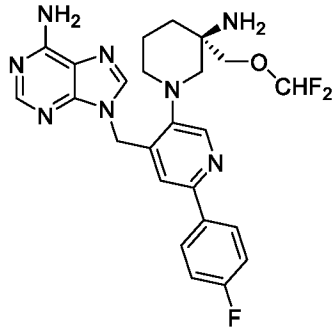
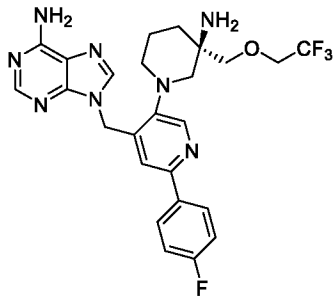
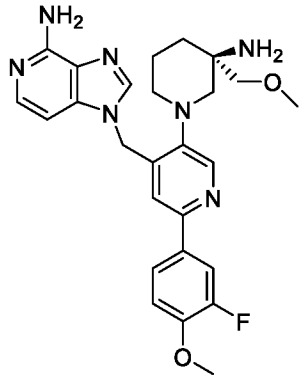
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
35		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,73-2,05 (7H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,03-3,07 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,88 (3H, s), 5,49-5,59 (2H, m), 7,01 (1H, t, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,48 (1H, dd, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 8,38 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ = 503,3.
36		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 5,69 (dd, <i>J</i> ₁ =13,2 Hz, <i>J</i> ₂ =15,2 Hz, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,58 (br, 1H), 3,25 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 3,13-2,97 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,97 – 1,75 (m, 4H), 1,72 – 1,45 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 503,2.
37		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,86 – 7,70 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,78 – 3,55 (m, 2H), 3,41 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,11 – 2,86 (m, 3H), 2,01 – 1,77 (m, 2H), 1,71 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 2H), 1,17 (dd, <i>J</i> = 18,3, 6,0 Hz, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 490,9, 491,9.
38		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,46-1,85 (4H, m), 2,80-3,00 (4H, m), 3,20 (1H, t), 3,26 (3H, s), 3,46 (1H, d), 3,78 (3H, s), 5,53 (3H, s), 7,00 (1H, t), 7,09 (1H, s), 7,33-7,46 (2H, m), 8,12 (2H, d), 8,34 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ = 493,1.
39		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,02 (q, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 3,59 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,15 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,10 – 2,86 (m, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,85 – 1,50 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 560,8, 561,8.

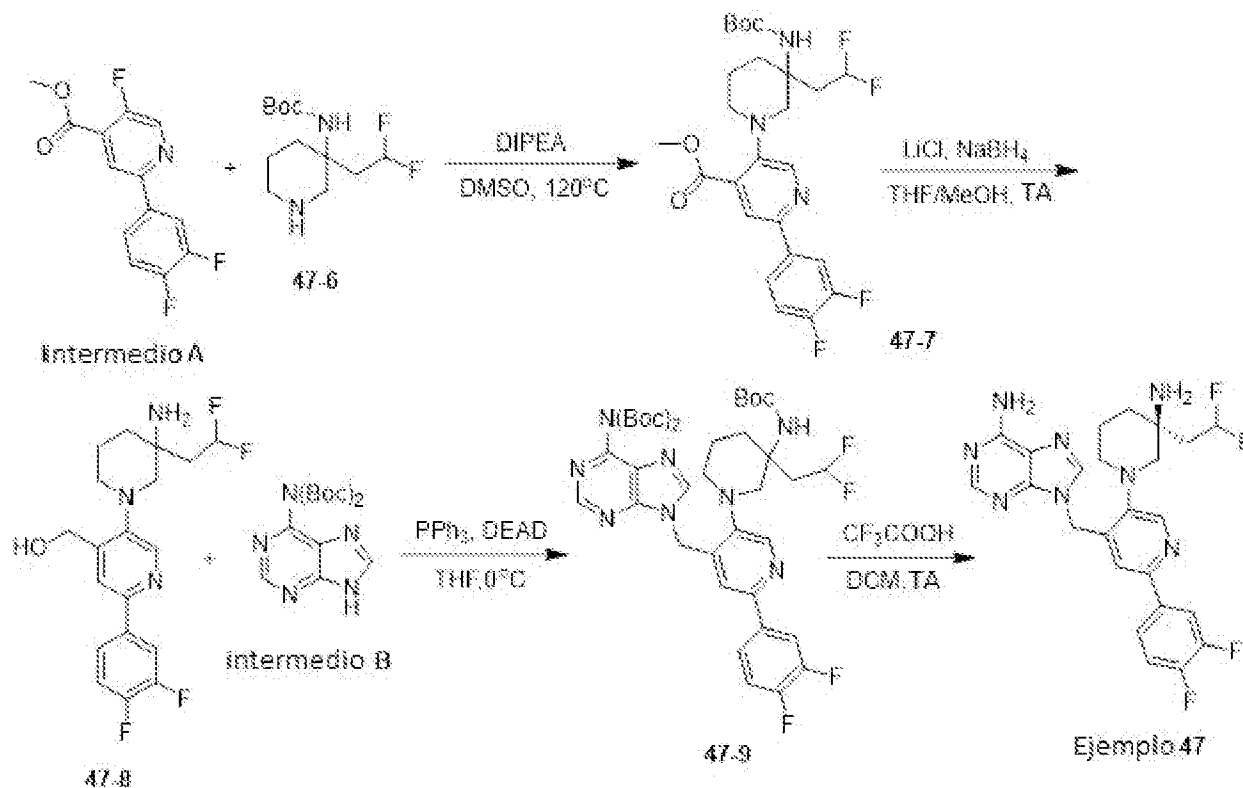
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
40		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,60-1,92 (4H, m), 2,94-3,14 (4H, m), 3,84-4,04 (2H, dd), 5,66 (2H, s), 6,46 (1H, t), 7,07-7,11 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,37-7,54 (3H, m), 8,23 (2H, d), 8,50 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ = 499,1.
41		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,54-6,17 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 3H), 1,80-1,48 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,2.
42		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,58-1,90 (4H, m), 2,98-3,14 (4H, m), 3,84-4,05 (5H, m), 5,65 (2H, s), 6,46 (1H, t), 7,11 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,55 (2H, q), 8,23 (2H, d), 8,46 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,1.
43		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,75 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (ddt, J = 8,2, 4,0, 1,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,23 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 4,02 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,11 – 2,83 (m, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,8, 549,8.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
44		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,59-1,94 (4H, m), 2,95-3,15 (4H, m), 3,85-4,05(2H, dd), 5,66 (2H, s), 6,46 (1H, t), 7,10-7,15 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,73-7,76 (2H, m), 8,23(2H, d), 8,49 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ =499,1.
45		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 3H), 5,67 (s, 2H), 4,03 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,09 – 2,85 (m, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,86 – 1,51 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 530,8, 531,8.
46		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,34 (s,1H), 8,12 (d,2H), 7,46 -7,33 (m,2H), 7,09 (s,1H), 7,00 (t,1H), 5,53 (s,3H), 3,78 (s,3H), 3,46 (d1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (t,1H), 3,00 -2,80 (m,4H), 1,85 - 1,46 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ =493,1.

Ejemplo 47: (S)-9-((5-((3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina



A una solución de 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (1,35g, 5,05 mmol) y (3-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 47-6) (1,3 g, 5,05 mmol) en DMSO (30 mL) se agregó DIPEA (20 mL) a ta, se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 8 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (47-7). LC-MS: [M+H]⁺ = 512,0.

A una solución de 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (47-7) (1,2 g, 2,346 mmol) en THF (30 mL) y Metanol (30 mL), se agregó cloruro de litio (1,97 g, 46,9 mmol) y tetrahidrobórato de sodio (1,78 g, 46,9 mmol) a ta, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en hexano en 30 min) para proporcionar (3-(2,2-difluoroetil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (47-8). LC-MS: [M+H]⁺ = 484,2.

A una solución de (3-(2,2-difluoroetil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (47-8) (865 mg, 1,789 mmol), Intermedio B (600 mg, 1,789 mmol) y trifenilfosfina (939 mg, 3,58 mmol) y en THF (20 mL), se agregó DEAD (0,567 mL, 3,58 mmol) por goteo a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (10 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (47-9). LC-MS: [M+H]⁺ = 801,1.

A una solución de (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (47-9) (700mg, 0,875 mmol) en DCM (18 mL) se agregó TFA (6 mL), se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 hr en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con Pre-HPLC (condición básica, NH₃H₂O%=0,05 %, MECN/H₂O=0-95 % en 12 min) para proporcionar el producto racémico puro. Se aisló el producto racémico con SFC para proporcionar (S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina (Ejemplo 47). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,75 (ddd, J

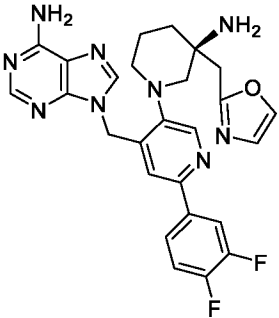
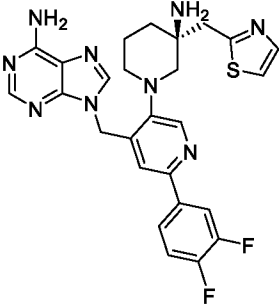
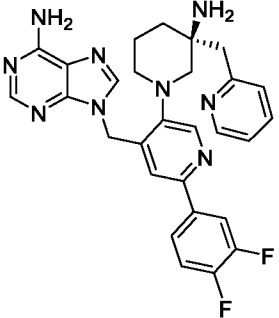
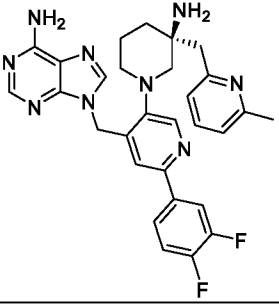
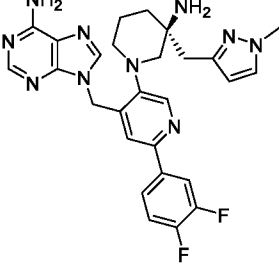
ES 3 023 540 T3

= 12,2, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 6,38 – 6,02 (m, 1H), 5,73 – 5,52 (m, 2H), 3,00 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 2,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,11 (q, J = 18,5, 18,0 Hz, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,73 (d, J = 28,9 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 501,3.

Se puede preparar el Ejemplo 48-77 siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 47, a partir de los intermedios correspondientes.

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
48		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8,47-8,58 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,24 (dt, J=10,3, 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,64-5,77 (m, 2H), 3,25-3,42 (m, 4H), 3,13 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 2,93-3,05 (m, 3H), 1,86-1,99 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,52-1,64 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,1.
49		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,69 (q, J = 4,1, 2,3 Hz, 3H), 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21 – 6,94 (m, 3H), 6,69 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (dd, J = 11,7, 6,3 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 21,9 Hz, 4H), 1,92 (dtq, J = 29,4, 10,3, 5,0, 4,6 Hz, 2H), 1,63 (dtd, J = 29,5, 13,2, 4,8 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 512,1, 513,0.
50		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 12,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,13-3,00 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 539,3.
51		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,55-8,46 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,16-3,02 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,02-1,81 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 527,2 [M+H] ⁺ .

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
52		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 – 7,80 (m, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 3H), 7,13 (s, 1H), 5,71 – 5,44 (m, 2H), 3,13 – 2,82 (m, 6H), 2,06 – 1,63 (m, 4H), 1,65 – 1,40 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 518,2, 519,2.
53		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 5,61-5,59 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,18 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 2,95-2,82 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 534,1.
54		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,47 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,66 (dt, <i>J</i> = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 5,55 (q, <i>J</i> = 16,4 Hz, 2H), 3,01-2,75 (m, 6H), 2,05 (brs, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 528,2.
55		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,54 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,16 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 509,3.
56		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,7, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 14,3, 4,2 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 2H), 6,17 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 5,74 – 5,56 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,03 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 2,88 (d, <i>J</i> = 26,8 Hz, 4H), 2,00 – 1,74 (m, 2H), 1,62 (q, <i>J</i> = 5,8, 5,4 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 531,0, 532,0.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
57		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,72-5,59 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,95-2,85 (m, 3H), 1,95-1,76 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,2
58		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,52-7,47 (m, 2 H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1 H), 7,11-7,07 (m, 1H), 5,72-5,63 (m, 2 H), 3,15-2,94 (m, 4 H), 2,56-2,47 (m, 2 H), 1,96-1,64 (m, 4 H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 477,1.
60		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,76 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 2H), 5,89 – 5,55 (m, 2H), 3,60 (td, J = 6,4, 2,3 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,97 (dp, J = 24,6, 11,2 Hz, 4H), 2,04 – 1,71 (m, 4H), 1,65 (d, J = 7,3 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 495,2
61		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 – 8,16 (m, 2H), 7,58 (dt, J = 12,7, 1,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 – 6,97 (m, 1H), 6,41 – 6,00 (m, 1H), 5,83 – 5,51 (m, 2H), 3,90 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,07 – 2,80 (m, 4H), 2,33 – 1,99 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,82 – 1,55 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 512,8, 513,8.
62		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 7,48 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,76 (br s, 2H), 5,47-5,58 (m, 2H), 2,92-3,12 (m, 4H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,15 (d, J=4,3 Hz, 1H), 1,59-1,79 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 493,8.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
63		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,45 (ddt, J = 8,3, 4,0, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 10,6, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,80 – 5,60 (m, 2H), 3,24 – 3,04 (m, 4H), 3,04 – 2,99 (m, 2H), 2,01 – 1,88 (m, 2H), 1,68 (dp, J = 28,2, 7,3, 6,5 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,2, 518,2.
64		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55-8,61 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,21-6,53 (m, 1H), 5,85 (br d, J=12,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,01 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,42-2,62 (m, 2H), 1,94-2,18 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 613,9.
65		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,62 – 8,40 (m, 2H), 8,25 (s, 2H), 7,77 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 7,56 (q, J = 3,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,14 (m, 4H), 5,82 – 5,55 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 2H), 3,00 (dd, J = 11,9, 6,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,88 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,55 (td, J = 12,3, 10,9, 4,5 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 11,2 Hz, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 542,0, 543,0.
66		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 5,72-5,63 (m, 2H), 3,10-2,94 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 1,90-1,66 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 490,2
67		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: 8,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 – 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,19 – 2,99 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,55 (q, J = 14,9 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 39,7 Hz, 2H), 1,70 (s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 540,8

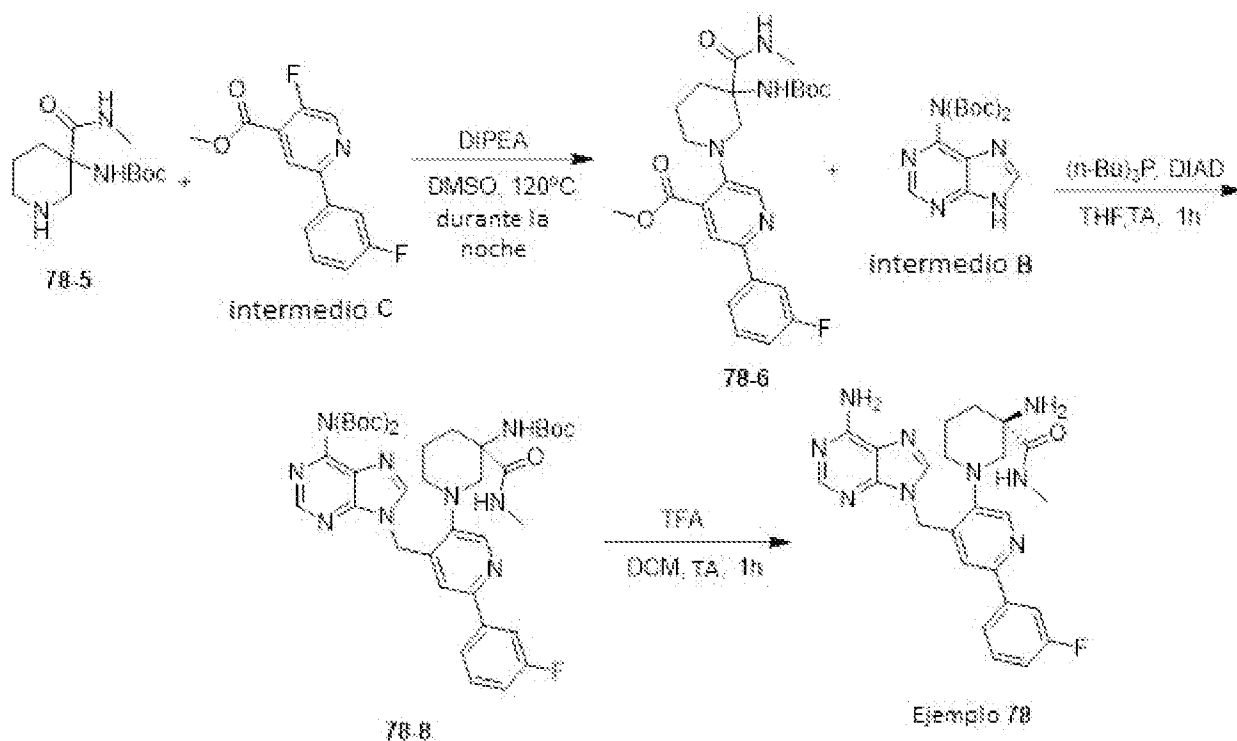
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
68		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,63 (h, J = 6,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 14,0, 7,4 Hz, 7H), 2,96 – 2,75 (m, 4H), 2,61 (dd, J = 16,5, 6,4 Hz, 1H), 1,94 (d, J = 25,0 Hz, 2H), 1,74 (s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 554,8, 556,7.
69		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,76-5,58 (m, 2H), 3,09-2,86 (m, 6H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 546,4.
70		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 2H), 3,09-2,92 (m, 6H), 2,88-2,78 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,88-1,57 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 504,2.
71		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,24 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 7,78 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,22 (tt, J = 56,3, 4,7 Hz, 1H), 5,93 – 5,53 (m, 2H), 3,13 – 2,79 (m, 4H), 2,34 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,54 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 482,9, 483,9.
72		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 – 7,63 (m, 2H), 7,44 (ddt, J = 8,3, 3,9, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 10,5, 8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,21 – 2,91 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 1,97 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 4,7 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 506,9, 507,9.
73		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,37 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,18 (s, 1 H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,60-5,49 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 2,98-2,86 (m, 4 H), 2,56-2,45 (m, 2 H), 1,82-1,56 (m, 4 H).LC-MS: [M+H] ⁺ = 491,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
74		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,68 – 8,56 (m, 2H), 8,56 – 8,43 (m, 2H), 8,24 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,76 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (ddt, J = 8,2, 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,17 (m, 2H), 5,82 – 5,51 (m, 2H), 3,21 – 3,05 (m, 3H), 2,97 (t, J = 8,5 Hz, 3H), 1,88 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,70 (dt, J = 13,8, 6,5 Hz, 1H), 1,61 (q, J = 7,6, 6,4 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,2, 530,2.
75		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79 (br d, J=8,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (br d, J=8,0 Hz, 2H), 6,20-6,53 (m, 1H), 5,65 (br d, J=3,0 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,98 (br s, 2H), 2,40-2,54 (m, 2H), 1,87-2,03 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 570,0.
76		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55-8,59 (m, 1H), 8,47-8,51 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,73-7,81 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 6,42-6,48 (m, 1H), 6,41 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,21-6,39 (m, 1H), 5,77-5,84 (m, 3H), 3,40 (br d, J=4,3 Hz, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,04 (br d, J=11,0 Hz, 4H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 534,0.
77		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 20,9 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,22 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,08 – 2,86 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 1,90 (d, J = 8,8 Hz, 4H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 475,8

Ejemplo 78: (R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-N-metilpiperidina-3-carboxamida



A una solución de tert-butil 3-(metilcarbamoyl)piperidin-3-ilcarbamato de metilo (Intermedio 78-5) (200 mg, 0,777 mmol), 5-fluoro-2-(3-fluorofenil)isonicotinato de metilo (Intermedio C) (161 mg, 0,648 mmol) en DMSO (4 mL) se agregó DIPEA (4 mL) a TA, se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 30 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 5-(3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(metilcarbamoyl)piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil) isonicotinato de metilo (78-6). LC-MS: $[M+H]^+ = 487,3$.

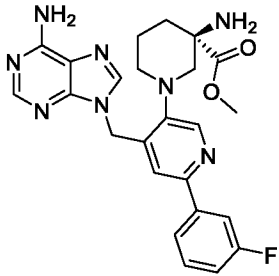
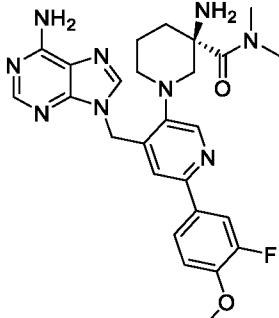
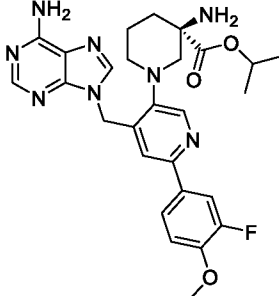
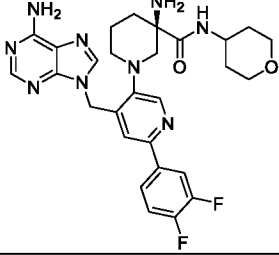
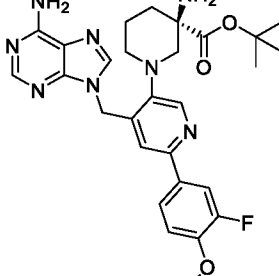
A una mezcla de 5-(3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(metilcarbamoyl)piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil) isonicotinato de metilo (78-6) (150 mg, 0,308 mmol), LiCl (130 mg, 3,08 mmol), THF (5 mL) y MeOH (5 mL) se agregó NaBH₄ (232 mg, 6,16 mmol) en porciones. Luego de la adición, se agitó la mezcla a TA durante 3 h. Luego se agregó agua (10 mL) para inactivar la reacción, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 mL), salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar 1-(6-(3-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(metilcarbamoyl)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (78-7). LC-MS: $[M+H]^+ = 459,2$.

A una solución de 1-(6-(3-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(metilcarbamoyl)piperidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (78-7) (129 mg, 0,282 mmol), el Intermedio B (142 mg, 0,423 mmol), n-Bu₃P (171 mg, 0,845 mmol) en THF (5 mL) se agregó DIAD (171 mg, 0,845 mmol) por goteo a TA en atmósfera de N₂, luego de la adición, se agitó la mezcla a TA durante 1 h en N₂, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Se trabajó la fase orgánica combinada en condiciones acuosas y se concentró para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 70 % EtOAc en PE en 30 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(metilcarbamoyl) piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (78-8). LC-MS: $[M+H]^+ = 776,3$.

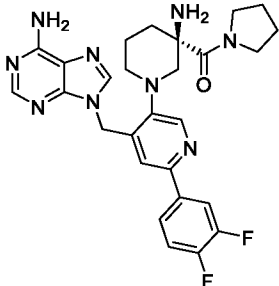
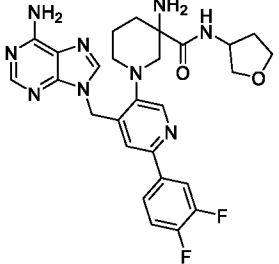
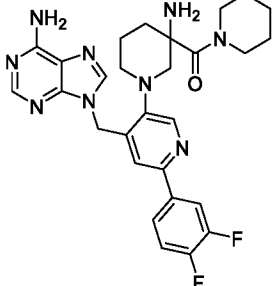
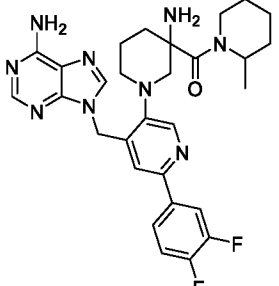
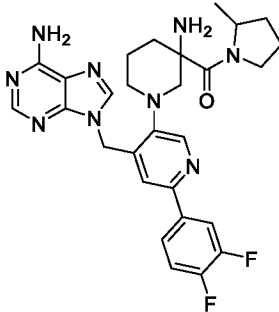
A una solución de (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(metilcarbamoyl) piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (78-8) (100 mg, 0,232 mmol) en DCM (9 mL), se agregó TFA (3 mL) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se concentró la mezcla al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante Pre-HPLC (condición básica, NH₃H₂O%=0,05 %, MeOH/H₂O=0-95 % en 12 min) para proporcionar 40mg de producto racémico puro. Se aisló el producto racémico mediante SFC para proporcionar (R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-N-metilpiperidina-3-carboxamida (Ejemplo 78). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,62-5,51 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 476,2$.

Los Ejemplos 79-88 se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 78.

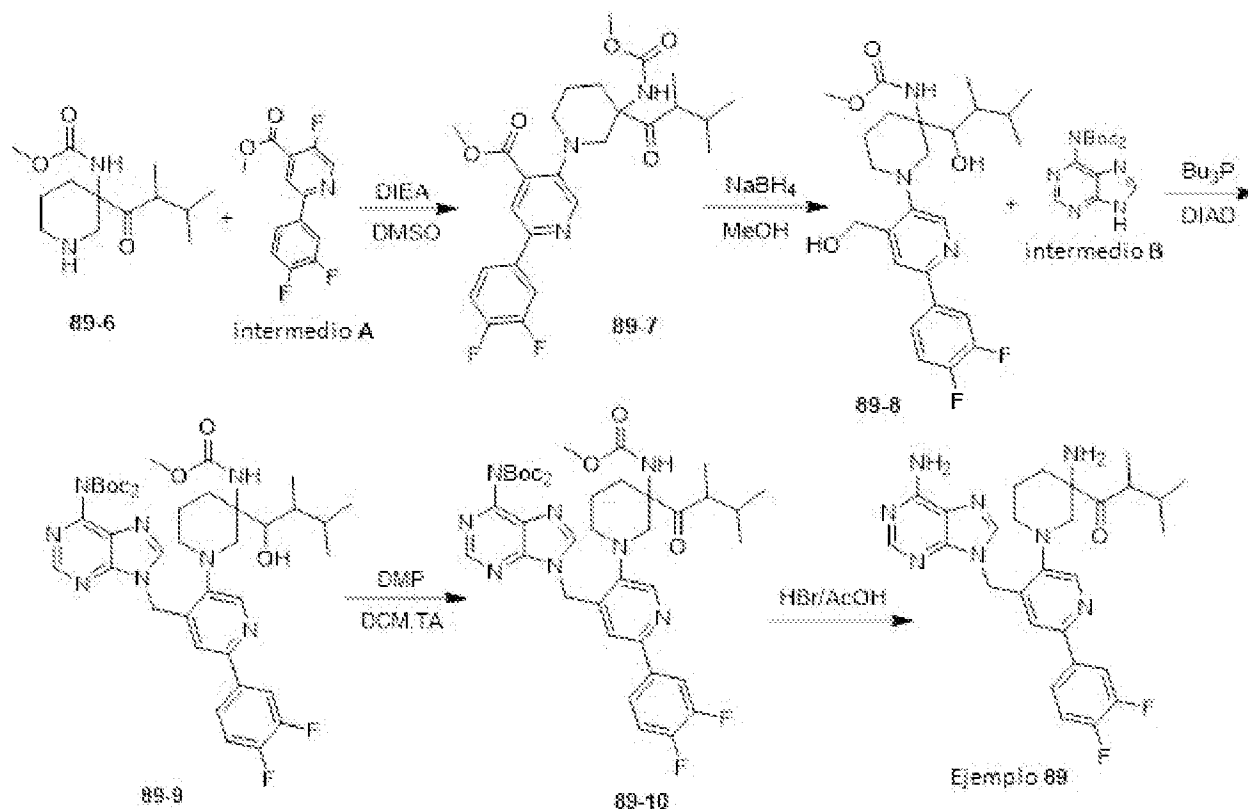
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
79		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,04 (td, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,60 – 5,46 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,48 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 3,01 (dd, <i>J</i> = 13,7, 8,4 Hz, 3H), 2,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,04 – 1,86 (m, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 477,1.
80		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37(1H, s), 8,17 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,45 (1H, dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,12 (1H, s), 6,99 (1H, t, <i>J</i> = 8,8 Hz), 5,48-5,62 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,34-3,37 (1H, m), 2,98-3,20 (8H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 1,67-1,82 (2H, m). LC-MS: [M+H] ⁺ = 520,2.
81		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 5,56-5,47 (m, 2H), 4,98-4,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,38 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,89-2,86 (m, 3H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,2.
82		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 2H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (ddt, <i>J</i> = 7,5, 3,5, 1,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,21 (m, 2H), 6,05 – 5,41 (m, 2H), 3,90 (tdd, <i>J</i> = 15,3, 7,9, 4,1 Hz, 3H), 3,62 – 3,33 (m, 3H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 3,00 – 2,79 (m, 2H), 2,27 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,73 (m, 3H), 1,57 (dddd, <i>J</i> = 17,4, 15,8, 8,9, 5,2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 564,2, 565,2.
83		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 5,73 – 5,52 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,46 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,08 – 2,88 (m, 3H), 2,14 (s, 1H), 1,91 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,51 (s, 9H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 549,1.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
84		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,39 – 8,14 (m, 2H), 7,64 (d, J = 86,3 Hz, 2H), 7,30 (s, 2H), 5,65 (q, J = 15,9 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 55,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 12,3 Hz, 3H), 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 1H), 1,89 (d, J = 47,7 Hz, 8H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 534,3, 535,3.
85		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81-7,63 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,36-7,19 (m, 2H), 5,77-5,57 (m, 2H), 4,44-4,32 (m, 1H), 3,97-3,74 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,13-2,81 (m, 3H), 2,31-1,54 (m, 6H). LC-MS: [M+Na] ⁺ = 572,1
86		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 5,75-5,56 (m, 2H), 3,81 (br s, 4H), 3,46 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 1H), 2,10-1,54 (m, 10H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,1.
87		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 5,77-5,55 (m, 2H), 5,47-4,90 (m, 1H), 4,83-4,22 (m, 1H), 3,53-3,35 (m, 1H), 3,19-2,68 (m, 4H), 2,10-1,17 (m, 13H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 562,2
88		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,79 – 8,49 (m, 1H), 8,27 (dd, J = 31,2, 5,8 Hz, 2H), 7,86 – 7,50 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 5,65 (q, J = 16,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,90 – 3,73 (m, 1H), 3,57 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,23 – 3,04 (m, 2H), 2,92 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,11 – 1,80 (m, 7H), 1,55 (s, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,3, 549,3.

Ejemplo 89: 1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,3-dimetilbutan-1-ona



A una solución de (3-(2,3-dimetilbutanoil)piperidin-3-il)carbamato de metilo (Intermedio 89-6) (367 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) y 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (383 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (10 mL) se agregó DIPEA (724 mg, 5,6 mmol, 4,0 eq.). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 5 h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla con H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % EtOAc en PE) para proporcionar 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-(2,3-dimetilbutanoil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (89-7). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,52 (s, 0,5H), 8,50 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,5H), 7,98 (s, 0,5H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 4,00 (s, 1,5H), 3,99 (s, 1,5H), 3,75 (d, J = 12,4 Hz, 0,5H), 3,67 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 3,59 (s, 1,5H), 3,54 (s, 1,5H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,23 (d, J = 12,4 Hz, 0,5H), 3,13-3,00 (m, 1,5H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,78-1,66 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 3H), 0,90-0,84 (m, 6H). LC-MS: [M+H]⁺ = 504,2.

A una mezcla de 2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-(2,3-dimetilbutanoil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (89-7) (416 mg, 0,82 mmol, 1,0 eq.) en CH₃OH (10 mL) se agregó NaBH₄ (312 mg, 8,2 mmol, 10 eq.) a TA. Se agitó la mezcla a TA durante 20 minutos. Se agregó otro NaBH₄ (312 mg, 8,2 mmol, 10 eq.) y se agitó la mezcla a TA durante otros 20 minutos. Se diluyó la mezcla con H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 % EtOAc en hexano) para proporcionar (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,3-dimetilbutil)piperidin-3-il)carbamato de metilo (89-8). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,34 (s, 0,4H), 8,33 (s, 0,6H), 7,91 (s, 0,4H), 7,90 (s, 0,6H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,84-4,69 (m, 1H), 3,90-3,64 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 3H), 3,49-3,43 (m, 0,3H), 3,28-3,23 (m, 0,6H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,82-1,54 (m, 3H), 1,21-1,20 (m, 1H), 0,95-0,78 (m, 9H). LC-MS: [M+H]⁺ = 478,2.

A una solución de (1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-(1-hidroxi-2,3-dimetilbutil)piperidin-3-il)carbamato de metilo (intermedio 89-8) (273 mg, 0,57 mmol, 1,0 eq.), el Intermedio B (192 mg 0,57 mmol 1,0 eq.) y Bu₃P (578 mg, 2,86 mmol, 5,0 eq.) en THF (15 mL) se agregó DIEA (578 mg, 2,86 mmol, 5,0 eq.) por goteo a 0 °C en N₂. Luego se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora en N₂. Se diluyó la mezcla con H₂O (20 mL), se extrajo con EtOAc (20 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc en PE) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dimetilbutil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidin-1-il)pyridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (89-9). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,91-8,81 (m, 1H), 8,80-8,70 (m, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 5,92-5,64 (m, 2H), 4,04-3,65 (m, 2H),

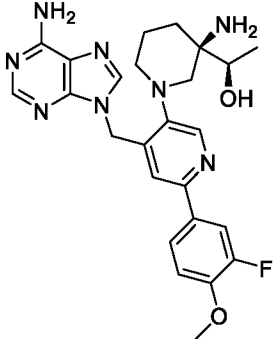
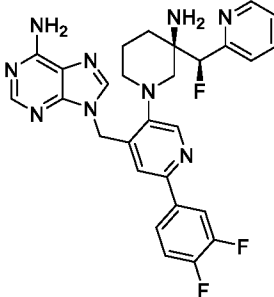
ES 3 023 540 T3

3,60-3,48 (m, 3H), 3,30-2,75 (m, 3H), 2,33-2,13 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,36 (s, 18H), 0,98-0,93 (m, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 795,3$.

Se agitó una mezcla de (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-(1-hidroxi-2,3-dimetilbutil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (89-9) (279 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq.) y DMP (237 mg 0,56 mmol, 1,5eq.) en DCM (10 ml) a TA durante 4 h. Se inactivó la mezcla con NaHCO_3 ac. sat. (30 mL), se extrajo con DCM (30 mL*2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO_3 ac. sat. (20 mL*2), salmuera (30 mL), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50 % EtOAc en PE) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-(2,3-dimetilbutanoil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (89-10). LC-MS: $[M+H]^+ = 793,5$.

Se agitó una mezcla de (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-(2,3-dimetilbutanoil)-3-((metoxycarbonil)amino)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (89-10) (280 mg, en bruto, 0,34mmol, 1 eq.) y 10 ml de 35 % HBr en ácido acético a TA durante 20 h. La LC-MS demostró que se consumió la mayor parte del material de partida. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó con H_2O (30 mL), se lavó con EtOAc (30 mL*3) para eliminar impurezas. Se basificó la capa acuosa con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a pH = 11, se extrajo con EtOAc (30 mL*2). Se secaron las capas orgánicas en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar 1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,3-dimetilbutan-1-ona (Ejemplo 89). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,32-8,17 (m, 2H), 7,83-7,65 (m, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,37-7,15 (m, 2H), 5,67 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,14-2,87 (m, 4H), 2,08-1,61 (m, 5H), 1,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 535,3$.

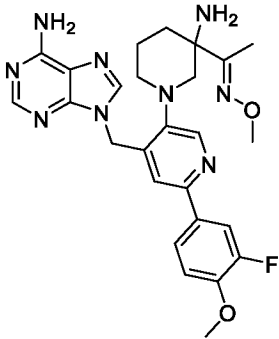
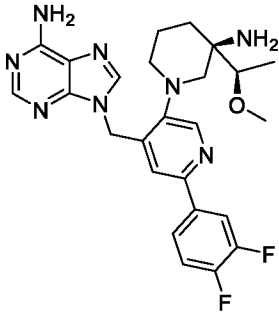
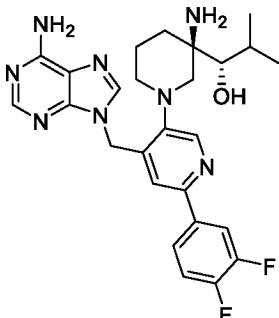
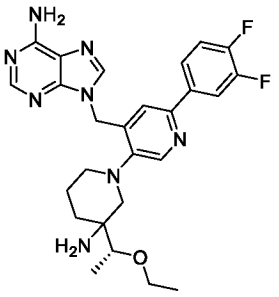
Los Ejemplos 90-112 se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 89.

Ejemplo #	Estructura	^1H NMR y MS
90		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (dd, $J = 13,4, 7,8$ Hz, 1H), 8,36 – 8,15 (m, 2H), 7,66 – 7,36 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 13,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 14,3, 7,0$ Hz, 1H), 5,77 – 5,51 (m, 2H), 4,02 – 3,82 (m, 3H), 3,70 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,21 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 2,75 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,73 (d, $J = 37,1$ Hz, 3H), 1,25 (p, $J = 7,4, 6,2$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 493,0$
91		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 – 8,51 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (ddd, $J = 12,0, 7,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,51 (dddd, $J = 8,5, 3,9, 2,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 7,7, 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,77 – 5,56 (m, 3H), 3,18 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,96 (tq, $J = 18,3, 9,1, 8,2$ Hz, 3H), 2,02 – 1,82 (m, 3H), 1,71 (dd, $J = 11,0, 6,0$ Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 546,3$

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
92		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 12,6, 2,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,06 (d, J = 16,7 Hz, 3H), 2,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 493,0
93		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8,25 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,83 – 5,52 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,04 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 2,91 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,07 – 1,83 (m, 1H), 1,75 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 506,8, 507,8.
94		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 12,8, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,85 – 5,44 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 23,5, 11,4 Hz, 2H), 2,96 – 2,70 (m, 2H), 1,92 (dd, J = 15,7, 9,1 Hz, 1H), 1,69 (tdd, J = 24,3, 10,4, 6,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 506,8, 507,8.
95		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (ddt, iJ = 8,0, 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 5,73 – 5,61 (m, 2H), 3,47 – 3,39 (m, 1H), 3,05 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 1,91 (tt, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,59 (dt, J = 10,4, 5,3 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 495,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
96		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,65-1,74 (2H, m), 1,79-1,91 (5H, m), 2,73-2,83 (1H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,23-3,27 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,78 (3H, m), 5,48-5,60 (2H, m), 6,96-7,05 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,37 (1H, s). LC-MS: [M+H] ⁺ = 520,3.
97		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,86 – 7,52 (m, 2H), 7,46 – 7,12 (m, 2H), 5,88 – 5,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,15 – 2,65 (m, 4H), 2,06 – 1,47 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 495,2
98		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 5,65 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,16 – 2,97 (m, 3H), 2,86 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,11 – 1,88 (m, 2H), 1,81 – 1,57 (m, 3H), 1,02 (dd, J = 18,3, 6,8 Hz, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 509,3, 510,3.
99		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 5,64 (q, J = 12 Hz, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 3H), 1,23-1,11 (m, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 509,2.

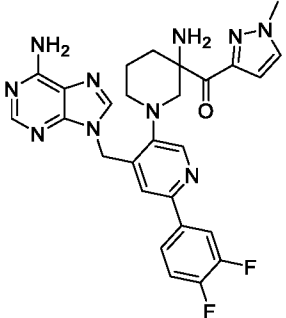
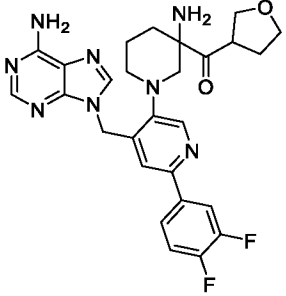
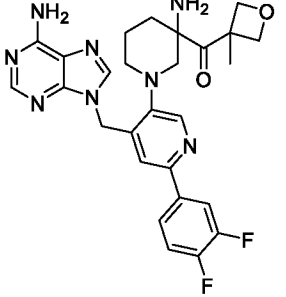
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
100		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2H), 7,75 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,16 (m, 2H), 5,65 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,99 (h, <i>J</i> = 10,8, 9,9 Hz, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 3H), 1,79 – 1,57 (m, 7H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,3
101		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 2H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (dddd, <i>J</i> = 8,8, 3,9, 2,3, 1,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,08 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 3,44 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,24 (p, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,10 – 2,85 (m, 3H), 2,22 – 1,87 (m, 2H), 1,87 – 1,62 (m, 3H), 1,39 (dt, <i>J</i> = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 1,09 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 521,3, 522,3.
102		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 15,4 Hz, 2H), 7,75 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (ddt, <i>J</i> = 8,2, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,14 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,42 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,23 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,12 – 2,90 (m, 3H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 2H), 1,39 (dp, <i>J</i> = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 521,3, 522,3.
103		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 5,72-5,61 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,06-2,92 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,58-0,38 (m, 2H), 0,31-0,17 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,1.
104		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75 (ddd, <i>J</i> = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (ddt, <i>J</i> = 7,9, 3,8, 1,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,21 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 3,01 (q, <i>J</i> = 12,6, 12,2 Hz, 3H), 2,13 – 1,92 (m, 2H), 1,85 – 1,67 (m, 2H), 1,10 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,1 Hz, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 507,3, 508,3.

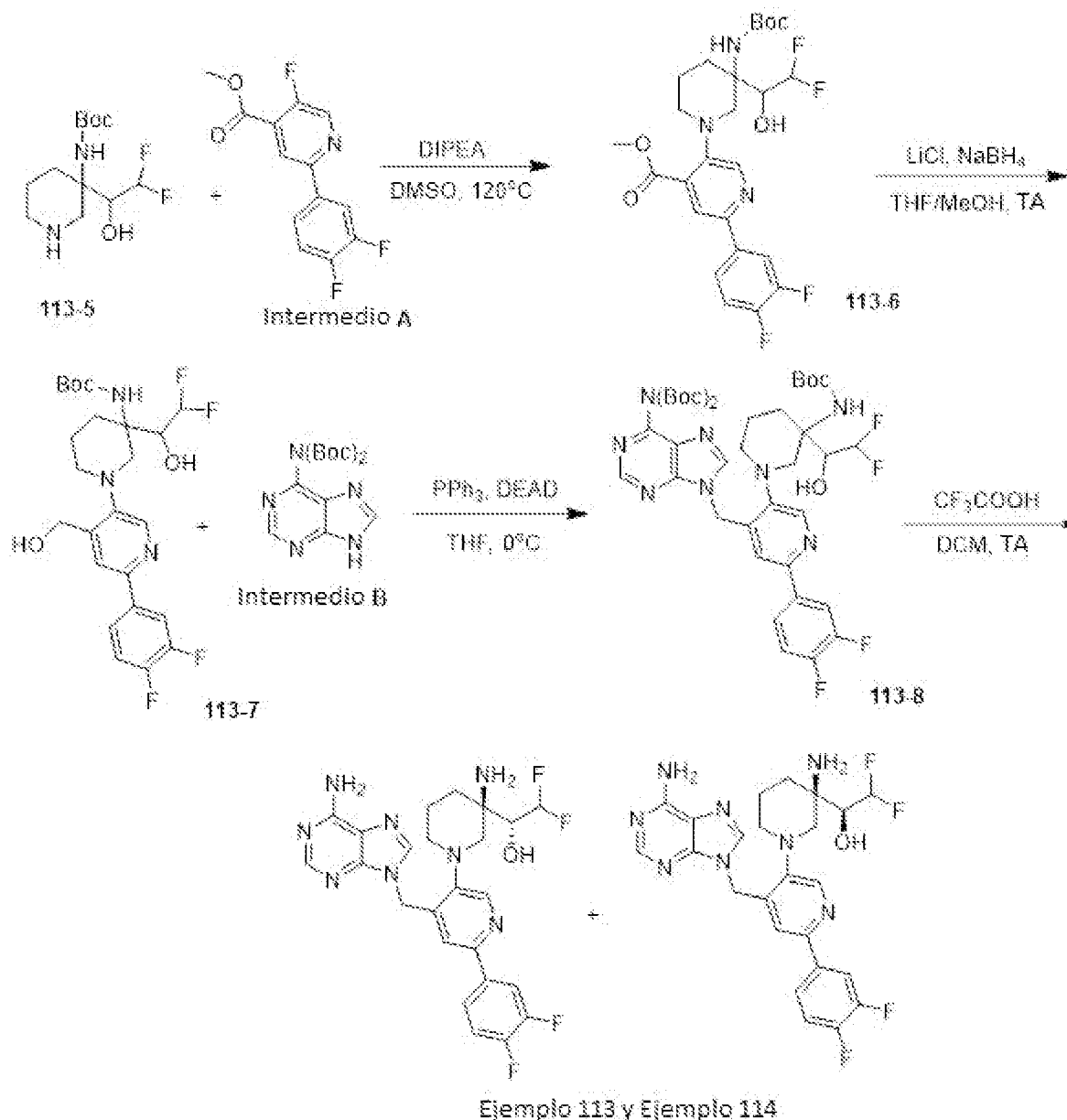
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
105		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,06-3,87 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,19-1,95 (m, 5H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 519,1.
106		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 5,71-5,56 (m, 2H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,78-3,42 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,08-2,91 (m, 3H), 2,32-1,60 (m, 10H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 563,1.
107		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,70-5,60 (m, 2H), 3,45 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 519,2.
108		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 5,69-5,60 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,55-3,41 (m, 4H), 3,05-2,93 (m, 3H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,84-1,60 (m, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 549,1.
109		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (ddt, J = 7,9, 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 2H), 5,75 – 5,55 (m, 2H), 3,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,84 (td, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,74 (dq, J = 11,9, 3,2, 2,5 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 521,3, 522,3.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
110		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,50-5,35 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,4.
111		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,57 – 8,43 (m, 1H), 8,31 – 8,06 (m, 2H), 7,78 (dddd, J = 12,7, 7,5, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,19 (m, 2H), 5,75 – 5,44 (m, 2H), 3,84 (ddd, J = 13,8, 11,2, 5,7 Hz, 1H), 3,63 – 3,45 (m, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 1H), 3,24 (dt, J = 12,6, 4,1 Hz, 2H), 3,05 – 2,74 (m, 4H), 2,42 – 1,97 (m, 2H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,3
112		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 5,84-5,48 (m, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 4H), 3,00-2,86 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 4H), 1,13 (s, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,0

Ejemplo 113 y Ejemplo 114: (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol



A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 113-5) (1,2g, 4,28 mmol) y 2-(3,4-difluorofenil)-5-fluoroisonicotinato de metilo (Intermedio A) (1,144 g, 4,28 mmol) en DMSO (30 mL) se agregó DIPEA (14,95 mL, 86 mmol) a ta, se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 8 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (40 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL*3), salmuera (20 mL), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 10 % a 50 % EtOAc en PE en 40 min) para proporcionar 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (113-6). LC-MS: [M+H]⁺ =528,2.

A una solución de 5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)isonicotinato de metilo (113-6) (1,2g, 2,275 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL), se agregó cloruro de litio (1,929 g, 45,5 mmol) y tetrahidrobórato de sodio (1,721 g, 45,5 mmol) a 0 °C, se agitó la mezcla de reacción a ta durante 4 h en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con 30ml de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se concentraron para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 20 % a 70 % EtOAc en PE en 40 min) para proporcionar (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (113-7). LC-MS: [M+H]⁺ =500,2.

ES 3 023 540 T3

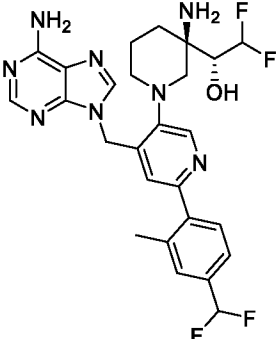
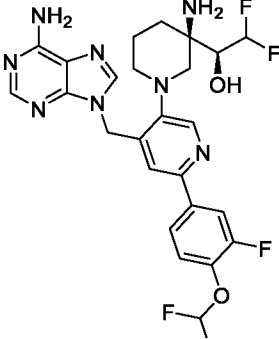
A una solución de (3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)-1-(6-(3,4-difluorofenil)-4-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-3-il)carbamato de tert-butilo (intermedio 113-7) (800 mg, 1,602 mmol), el Intermedio B (645 mg, 1,922 mmol) y trifenilfosfina (1260 mg, 4,80 mmol) en THF (20 mL), se agregó por goteo DEAD (0,761 mL, 4,80 mmol) a 0 °C, luego de la adición se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 hr en atmósfera de N₂. Se diluyó la mezcla de reacción con 20ml de agua, se extrajo con EtOAc (20 mL*3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se concentraron para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 20 % a 70 % EtOAc en PE en 50 min) para proporcionar (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (113-8). LC-MS: [M+H]⁺ = 817,2.

A una solución de (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (113-8) (600 mg, 0,735 mmol) en DCM (30 mL), se agregó TFA (10 mL), se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 hr en atmósfera de N₂. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante Pre-HPLC (condición básica, NH₃H₂O%=0,05 %, MEOH/H₂O=0-95 % en 10 min) para proporcionar 330mg de producto racémico puro. Se aisló el producto racémico con SFC para proporcionar (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il) piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 113) y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il) piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 114).

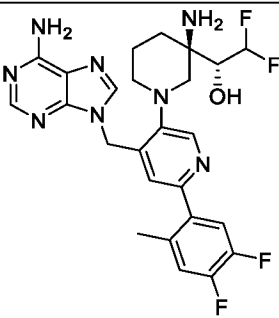
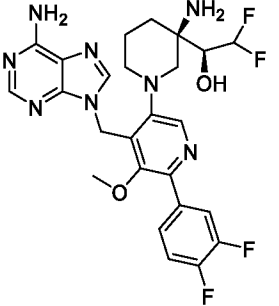
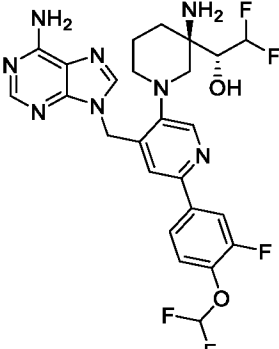
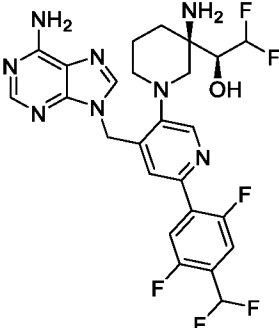
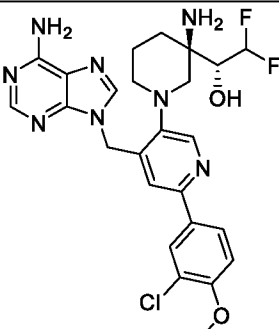
Ejemplo 113:¹H NMR (CD₃OD, 400M Hz) δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,71-7,77(m,1H), 7,51-7,54(m,1H), 7,29 (s, 1H), 7,24-7,27(t,1H), 5,91-6,19 (t, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,65(br, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,99(m, 2H), 2,84 (t, 1H), 1,93-1,99 (m, 1H), 1,66~1,86 (m, 3H). LC-MS: [M+H]⁺ = 517,2.

Ejemplo 114:¹H NMR (CD₃OD-d₆, 400M Hz) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,69-7,75(m,1H), 7,48-7,51(m,1H), 7,24-7,31(t,1H), 7,21 (s, 1H), 5,89-6,18(t, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,95(br, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,90-3,10(b, 3H), 1,82-1,88 (m, 3H), 1,63 (br, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 517,2.

El Ejemplo 115-155 se puede preparar siguiendo los procedimientos análogos a los del Ejemplo 113 y 114.

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
115		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,23-8,20 (d, J = 104 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 6,86-6,58 (m, 2H), 6,22-5,93 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,4.
116		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,17 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,81 -7,39 (m, 2H), 7,31-7,11 (m, 2H), 6,80 (t, J = 73,3 Hz, 1H), 5,98 (td, J = 55,4, 4,4 Hz,1H), 5,60(s,2H), 3,90 (s, 1H), 3,17 (d,J = 11,3Hz,1H), 3,02-2,79 (m,3H), 1,92- 1,51(m,4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 565,2, 566,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
117		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,15 (dt, J=8,0, 11,2 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,26 - 5,92 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,83 - 3,65 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 531,4.
118		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (ddd, J=2,1, 7,9, 11,6 Hz, 1H), 7,67 (br d, J=5,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 6,18 - 5,84 (m, 1H), 5,62 (q, J=14,1 Hz, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,99 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 1,91 - 1,60 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,5.
119		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,85 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,18 (m, 2H), 6,86 (t, J = 73,3 Hz, 1H), 6,05 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 16,5, 6,6 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,62 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 565,2, 566,2.
120		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (br dd, J=5,9, 10,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=5,6, 10,7 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 - 6,79 (m, 1H), 6,23 - 5,88 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,27 (br s, 1H), 3,16 - 2,90 (m, 3H), 2,03 - 1,79 (m, 3H), 1,66 (br s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 567,4.
121		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,23 - 5,86 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,20 (br d, J=11,5 Hz, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,88=2,75 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,60 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,4.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
122		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,93 (t, 1H), 7,65-7,7,68 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,90-6,19 (t, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,65 (br, 1H), 3,2 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,83 (t, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,66-1,86 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 532,9, 533,9.
123		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J=3,7 Hz, 2H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,31 (d, J=11,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,27 - 5,90 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,78 - 3,64 (m, 1H), 3,24 (br d, J=11,5 Hz, 1H), 3,13 (br d, J=10,9 Hz, 1H), 3,05 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 2,89 (br t, J=10,3 Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,70 (br d, J=10,4 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 553,5.
124		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,24-8,23 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,19-5,91 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,23-3,21 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,4.
125		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=2,1, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,22 - 5,86 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,05-3,85 (m, 4H), 3,21 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 3,05-2,90 (m, 3H), 1,96 - 1,72 (m, 3H), 1,71 - 1,56 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,4.
126		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,44 (s, 1H), 8,22-8,17 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,22-5,93 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,89-1,70 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 509,4

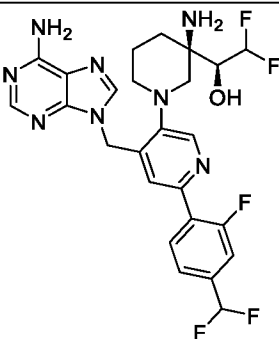
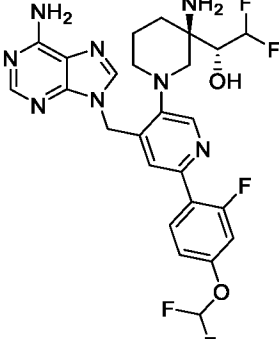
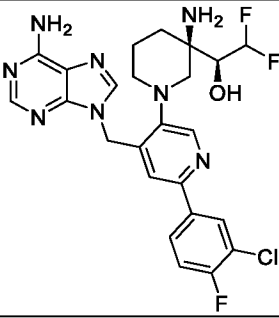
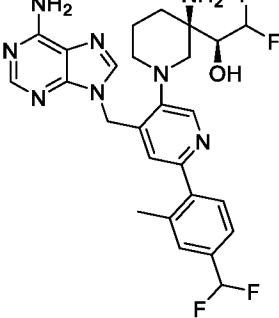
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
127		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 17,6, 9,0 Hz, 2H), 6,04 (td, J = 55,4, 4,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 1,86 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 1,64 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,0, 530,0.
128		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,04 (m, 4H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,18 (td, J = 55,8, 4,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,56 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,08 (dd, J = 30,6, 8,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,80 (q, J = 27,0, 21,6 Hz, 5H), 1,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 582,9, 583,8.
129		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,42 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=10,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,75 (m, 2H), 6,24 - 5,90 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,70 (ddd, J=4,1, 8,3, 12,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,13 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 3,06 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,72 (br d, J=15,3 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 563,4.
130		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,03 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,71 - 5,33 (m, 2H), 3,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 19,0, 11,6 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 1,95 (q, J = 11,3, 10,8 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 18,8 Hz, 7H), 1,40 - 1,24 (m, 5H), 1,22 - 0,84 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 487,3, 488,3.
131		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 8,6, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,05 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 3,20 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 1,97 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,88 - 1,61 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,0, 530,0.

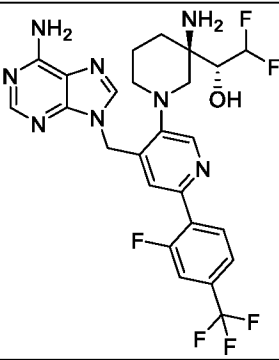
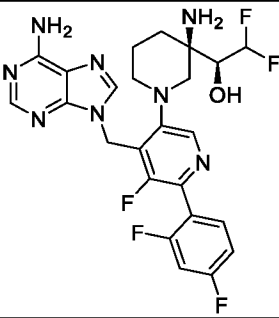
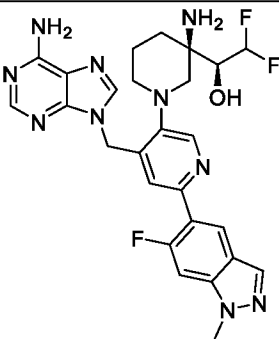
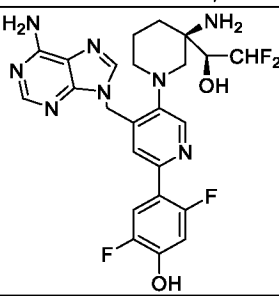
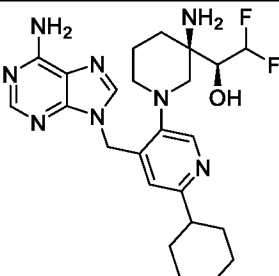
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
132		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,54 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 - 6,60 (m, 1H), 6,23 - 5,92 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,67 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 549,5.
133		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, J=4,3 Hz, 2H), 7,78 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,15 - 5,80 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,68 - 3,50 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,14 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,03 (d, J=10,9 Hz, 1H), 2,96 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 1H), 1,91 - 1,63 (m, 3H).LC-MS: [M+H] ⁺ =533,4.
134		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 - 6,80 (m, 1H), 6,26 - 5,94 (m, 1H), 5,77 - 5,61 (m, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 3H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 3H) LC-MS: [M+H] ⁺ =567,4,
135		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=2,4, 12,2 Hz, 1H), 6,21 - 5,88 (m, 1H), 5,77 - 5,58 (m, 2H), 3,97 - 3,77 (m, 4H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,66 (m, 3H).). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,5.
136		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,23 - 8,21 (m, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 3H), 6,27 - 5,93 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 549,4.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
137		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 7,92 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=11,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 - 6,64 (m, 1H), 6,26 - 5,92 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,17 - 3,93 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,16 - 2,94 (m, 3H), 2,06 - 1,82 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 549,4.
138		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,71 (m, 3H), 6,06 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,70 (dd, J = 15,8, 8,2 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,70 (d, J = 13,5 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 565,2, 566,2.
139		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,21-8,24 (d, 2H), 7,91-7,93 (t, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,22-7,28 (br, 2H), 5,89-6,18 (t, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,94 (br, 1H), 3,25 (d, 1H), 2,95 (b, 3H), 1,88 (m, 3H), 1,63 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 532,9, 533,9.
140		¹ H NMR: (400MHz, CD ₃ CN): δ 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 6,91 - 6,59 (m, 2H), 6,19 - 5,87 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,5.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
141		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,56-7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,22-5,93 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,27-3,24 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,09-3,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 567,4.
142		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,58 (dt, J=6,5, 8,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,31 - 5,98 (m, 1H), 5,76 - 5,57 (m, 2H), 4,08 - 3,91 (m, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,11 - 1,82 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,4.
143		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 2H), 7,31 (d, J=11,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,24 - 5,88 (m, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,16 - 2,91 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,74 - 1,57 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 553,4.
144		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, J=9,6 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,20 - 5,92 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,0 (s, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 3H), 1,91 - 1,88 (m, 3H), 1,70 (br s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,3.
145		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,03 (td, J = 55,4, 4,3 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,91 (d, J = 18,5 Hz, 3H), 2,62 - 2,45 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 9H), 1,36 - 1,22 (m, 5H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 487,3, 488,3.

ES 3 023 540 T3

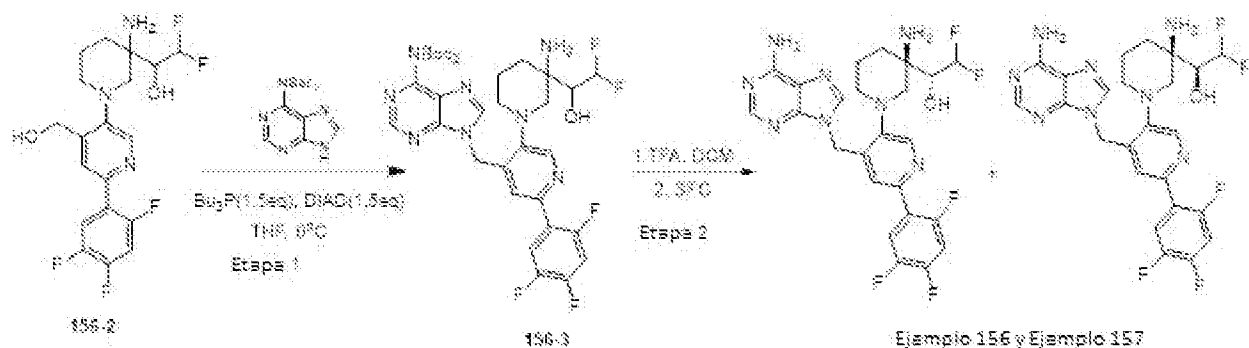
Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
146		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,56 (s, 1H), 8,23 (d, J=10,0 Hz, 2H), 7,70 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,43 (br t, J=7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,16 - 6,85 (m, 1H), 6,24 - 5,91 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,65 (m, 1H), 1,93 - 1,65 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 567,4.
147		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 7,78 (td, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,15 - 6,70 (m, 3H), 6,05 (td, J = 55,4, 4,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,15 - 2,81 (m, 3H), 1,89 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 1,65 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,2, 518,2.
148		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,21 (d, J=13,9 Hz, 2H), 7,77 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,24 - 5,88 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,11 - 3,88 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,16 - 2,90 (m, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,67 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,4.
149		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,28 (dd, J=6,7, 11,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=7,1, 11,4 Hz, 1H), 6,23 - 5,88 (m, 1H), 5,76 - 5,56 (m, 2H), 4,0-3,80 (m, 4H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 1H), 1,88 - 1,66 (m, 3H) LCMS: [M+H] ⁺ = 565,4
150		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 11,5, 7,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,07 (m, 4H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (td, J = 55,4, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,54 (dd, J = 17,7, 9,3 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,94 - 2,75 (m, 2H), 1,98 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,54 (d, J = 12,8 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 582,9, 583,8.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
151		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 7,78 (td, J = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 7,09 – 6,87 (m, 3H), 6,05 (td, J = 55,4, 4,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,12 – 2,83 (m, 3H), 2,02 – 1,77 (m, 3H), 1,65 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,2, 518,2.
152		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,25-8,22 (d, J= 10,8 Hz, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,18-5,90 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,24-3,22 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 2,98 (m, 3H), 1,89-1,83 (m, 3H), 1,66 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 533,4.
153		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 6,67 (m, 4H), 6,05 (td, J = 55,5, 4,4 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,26 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 29,4, 14,5 Hz, 3H), 1,89 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 1,65 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 565,2, 566,2.
154		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,59 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,12 - 6,78 (m, 1H), 6,32 - 5,88 (m, 1H), 5,82 - 5,58 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,18 - 1,79 (m, 4H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 567,4,
155		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J=4,6, 8,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dt, J=2,9, 8,6 Hz, 1H), 6,24 - 5,93 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 3,26 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 500,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo 156 y Ejemplo 157: (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol



Etapa 1. A una solución de 1-(3-amino-1-(4-(hidroximetil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Intermedio 156-2) (700 mg, 1,677 mmol, 1,0eq), Intermedio B (80 mg, 0,240 mmol, 1,5 eq) y $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (509 mg, 2,516 mmol, 1,5 eq) en THF anhidro (7 mL) se agregó DIAD (509 mg, 2,516 mmol, 1,5 eq) en nitrógeno a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante Prep-HPLC (base) para proporcionar el Intermedio 156-3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 8,93 - 8,85 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,01 - 6,83 (m, 1H), 6,20 - 5,80 (m, 1H), 5,72 - 5,53 (m, 2H), 3,82 - 3,63 (m, 1H), 3,26 - 3,06 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 18H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 735,5$.

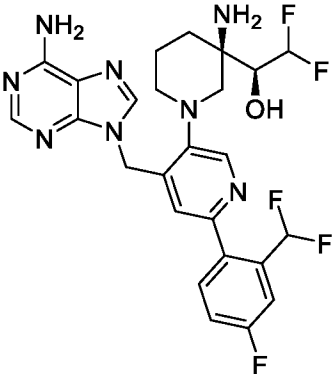
Etapa 2. A una solución del Intermedio 156-3 (630 mg, 0,858 mmol) en DCM anhidro (15 mL) se agregó TFA (5 mL) y se agitó la reacción a 20 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se basificó con hidróxido de amonio a pH=8, se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante Prep-HPLC (base) y SFC para proporcionar (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 156) y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 157).

Ejemplo 156: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 2H), 7,78 (dddd, J = 11,4, 9,2, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,05 (m, 2H), 6,35 - 5,80 (m, 1H), 5,67 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,88 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 1,82 (t, J = 12,9 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 13,0 Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,2$.

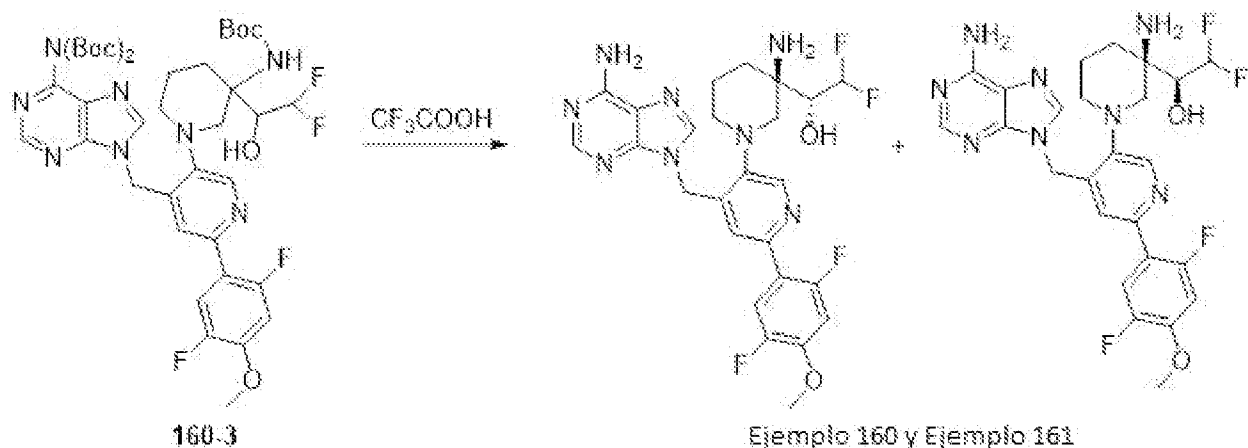
Ejemplo 157: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,26 - 5,88 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,10 - 3,90 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,17 - 2,87 (m, 3H), 2,03 - 1,80 (m, 3H), 1,75 - 1,60 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535,4$.

Se prepararon los Ejemplos 158 y 159 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación de los Ejemplos 156 y 157 (Etapa 2).

Ejemplo n.º		^1H NMR
158		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,27 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,63 (m, 2H), 6,06 (td, J = 55,1, 3,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,78 - 3,57 (m, 1H), 3,23 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 13,6, 9,3 Hz, 1H), 1,83 (td, J = 14,9, 13,8, 6,8 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 14,7 Hz, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,2$.
159		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,62 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,02 (dt, J = 27,3, 9,5 Hz, 3H), 1,89 (d, J = 15,4 Hz, 3H), 1,65 (s, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,2$.

Ejemplo n.º		¹ H NMR
		

Ejemplo 160 y Ejemplo 161: (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol



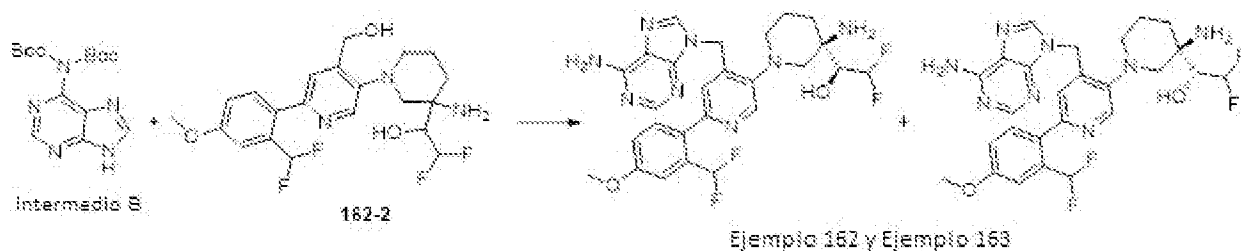
A una solución de (tert-butoxicarbonil)(9-((5-(3-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 160-3) (200 mg, 0,237 mmol) en DCM (18 mL), se agregó TFA (36 mL), y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 30 min en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante Pre-HPLC y SFC para proporcionar (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 160) y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 161).

Ejemplo 160: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 12,2, 7,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 12,6, 7,1 Hz, 1H), 6,06 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 - 3,58 (m, 1H), 3,25 - 2,75 (m, 4H), 2,26 - 1,60 (m, 4H). LC-MS: [M+H]⁺ = 547,2, 548,2.

Ejemplo 161: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8,51 - 8,44 (m, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 1H), 6,25 - 5,86 (m, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 3H), 3,28 - 2,87 (m, 4H), 1,99 - 1,56 (m, 4H). LC-MS: [M+H]⁺ = 547,4.

Ejemplo 162 y Ejemplo 163: (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol

ES 3 023 540 T3



A una solución del intermedio 162-2 (57 mg, 0,129 mmol), del Intermedio B (43,1 mg, 0,129 mmol) y PPh₃ (101 mg, 0,386 mmol) en THF (5 mL) se agregó DEAD (0,061 mL, 0,386 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 min en atmósfera de N₂. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio, se concentró para proporcionar un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar el intermedio. LC-MS: [M+H]⁺ = 761.

A una solución del intermedio (200 mg, 0,263 mmol) en DCM (18 mL) se agregó TFA (36 mL, 467 mmol), se agitó la mezcla de reacción a ta durante 30 min en atmósfera de N₂. Se purificó el producto en bruto mediante Pre-HPLC (condición básica, NH₃H₂O=0,05 %, MeOH/H₂O=0-95 % en 10 min) para proporcionar el producto en bruto, y luego se purificó más para proporcionar (R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 162) y (S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol (Ejemplo 163).

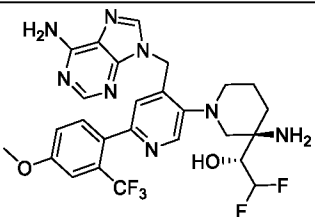
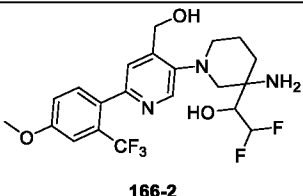
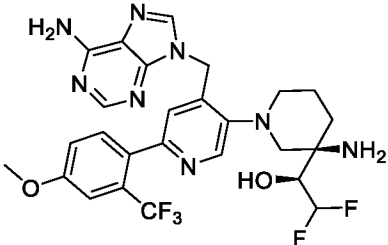
Ejemplo 162: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,61 (m, 2H), 6,07 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,76 – 3,61 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,02 (dd, J = 13,9, 8,9 Hz, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,70 (d, J = 12,7 Hz, 1H). LC-MS: [M+H]⁺ = 560,9, 562,0.

Ejemplo 163: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,30 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,19 (td, J = 53,9, 2,6 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 3,19 – 2,98 (m, 2H), 2,02 (d, J = 42,5 Hz, 4H). LC-MS: [M+H]⁺ = 560,9, 562,0.

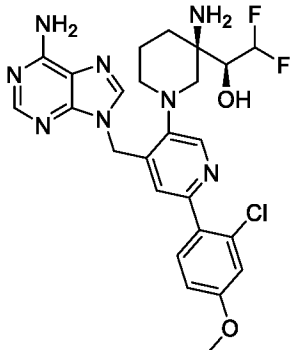
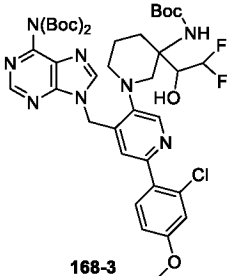
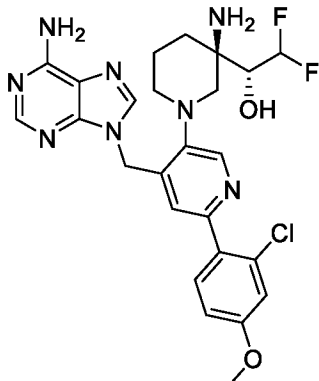
Se prepararon los Ejemplos 164-167 a partir del Intermedio B y los correspondientes intermedios siguiendo los procedimientos análogos a la preparación de los Ejemplos 162 y 163.

Ejemplo n.º		Intermedio	LC-MS y/o ¹ H NMR
164			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,56 – 7,37 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,05 (td, J = 55,1, 3,9 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,66 (ddd, J = 16,7, 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,09 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (td, J = 11,1, 2,7 Hz, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,58 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,2, 548,2
165			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,03 (td, J = 55,5, 4,5 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,22 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 3H), 1,84 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,63 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,2, 548,2

ES 3 023 540 T3

Ejemplo n.º		Intermedio	LC-MS y/o ¹ H NMR
166		 166-2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,75 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,17 (m, 2H), 5,70 – 5,47 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,35 – 1,97 (m, 2H), 1,89 – 1,68 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 579,2, 580,2
167			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,51 – 7,00 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,08 (td, J = 55,0, 3,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 – 3,53 (m, 1H), 3,28 – 3,03 (m, 3H), 2,88 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,94 – 1,59 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 579,2, 580,2.

Se prepararon los Ejemplos 168-176 a partir de los intermedios correspondientes siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 168 y Ejemplo 169.

Ejemplo n.º		Intermedio	LC-MS y/o ¹ H NMR
168		 168-3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (d, J = 55,4 Hz, 1H), 6,34 – 6,01 (m, 1H), 5,67 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,16 – 3,02 (m, 2H), 2,02 (d, J = 43,7 Hz, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,2, 546,2.
169			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 6,08 (td, J = 55,0, 3,9 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 24,0, 9,4 Hz, 1H), 1,84 (q, J = 13,7 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 14,5 Hz, 1H). [M+H] ⁺ = 545,2, 546,2.

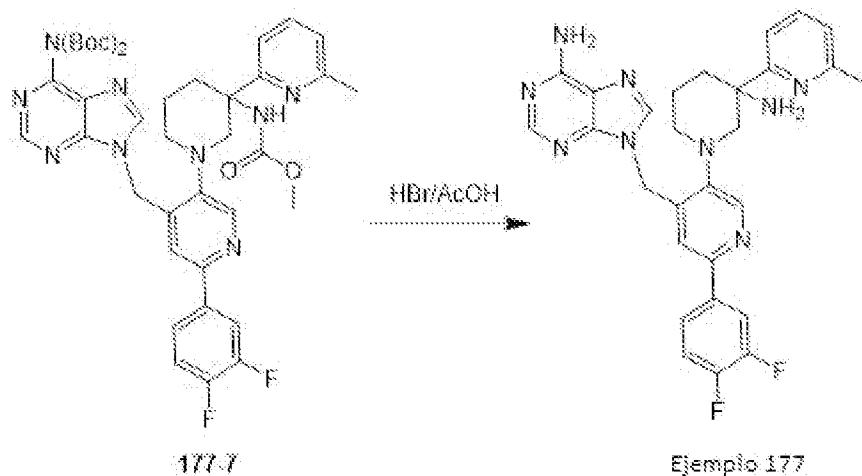
ES 3 023 540 T3

Ejemplo n.º		Intermedio	LC-MS y/o ¹ H NMR
170			¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,95-6,68 (m, 2H), 6,21-5,93 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 567,2.
171	o 		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,94-6,66 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 3H), 1,93-1,71 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 567,2.
172			¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 7,13 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,26 - 5,92 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,4.
173			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,19 (td, J = 55,8, 4,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,54 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,17 - 2,98 (m, 2H), 2,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,05 - 1,62 (m, 5H), 1,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,0, 530,0.
174	o		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (td,

ES 3 023 540 T3

Ejemplo n.º		Intermedio	LC-MS y/o ¹ H NMR
			J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,20 (td, J = 55,4, 3,1 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,53 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,06 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,95 – 2,71 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,68 (dd, J = 13,1, 8,3 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 12,6 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,0, 530,0.
175			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,21 - 5,89 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,07 - 3,90 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,72 - 1,58 (m, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 534,2.
176		175-3	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 6,24 - 5,92 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,78 - 3,64 (m, 1H), 3,26 (d, J=11,5 Hz, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 534,4.

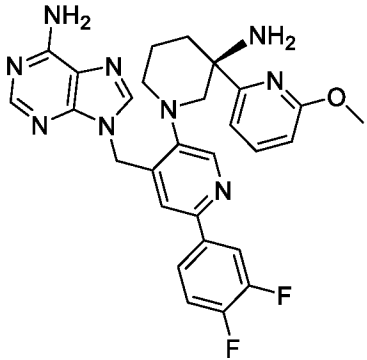
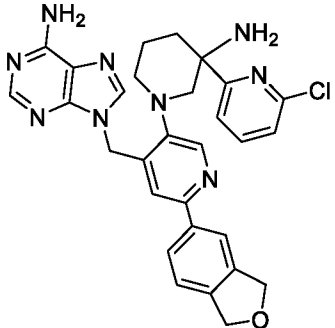
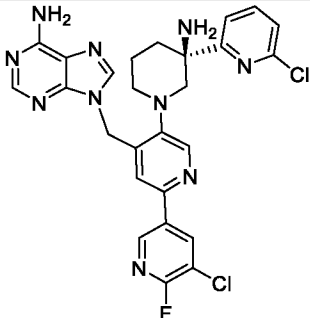
Ejemplo 177: 9-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina



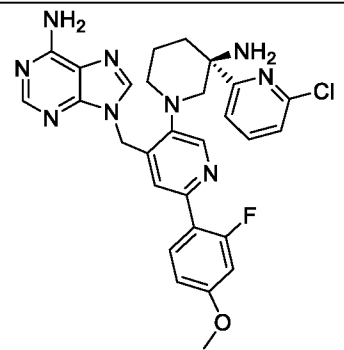
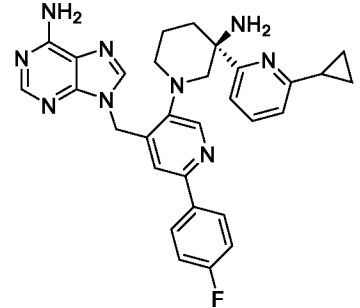
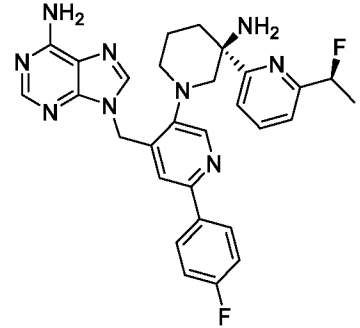
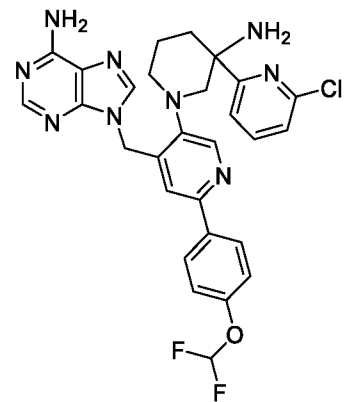
ES 3 023 540 T3

Se agitó una solución de (tert-butoxicarbonil)(9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(3-((metoxicarbonil)amino)-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (177-7) (700 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq) en HBr/AcOH (33 %, 10 mL) a 25-30 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante *prep*-HPLC (0,1 % NH_4HCO_3 como aditivo) para proporcionar 9-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina (Ejemplo 177). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (brs, 2H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,55 (dd, $J = 16,0$ Hz, 28,4 Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,3$.

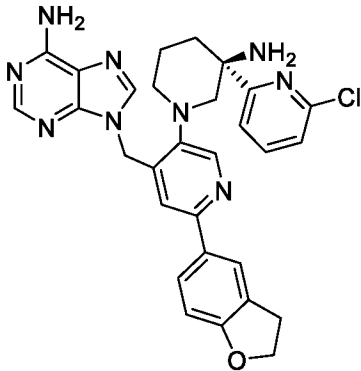
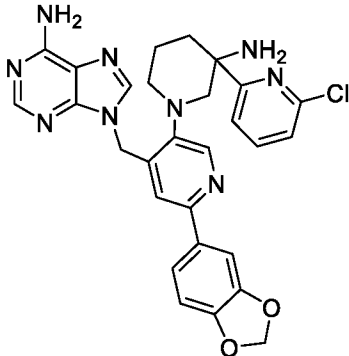
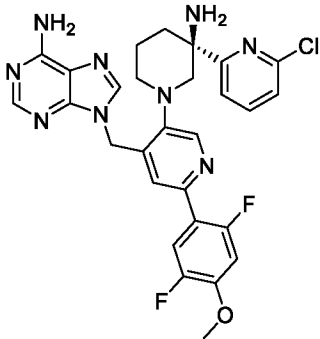
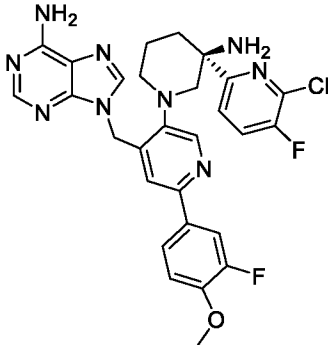
Se prepararon los Ejemplos 178-284 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 177 y los intermedios correspondientes.

Ejemplo #	Estructura	^1H NMR y LC-MS
178		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (ddd, $J = 12,1, 7,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,3, 7,4$ Hz, 1H), 7,53 (ddd, $J = 10,2, 5,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,69 – 5,53 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,23 – 3,11 (m, 2H), 2,97 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,3, 545,3$
179		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 14,3$ Hz, 2H), 7,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 3H), 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,74 – 5,54 (m, 2H), 5,07 (s, 4H), 3,61 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 1H), 1,86 (dq, $J = 9,5, 4,8$ Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,2, 516,1$.
180		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 – 8,37 (m, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,61 – 5,42 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,55 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,32 – 1,75 (m, 4H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565,3$.

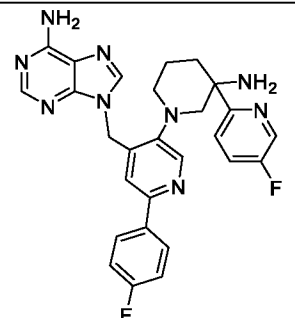
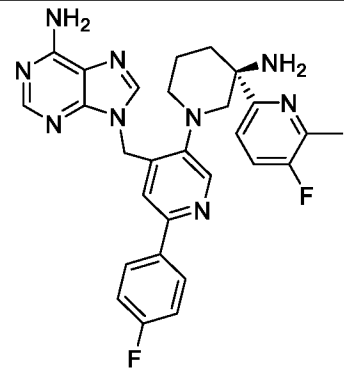
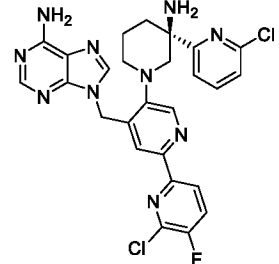
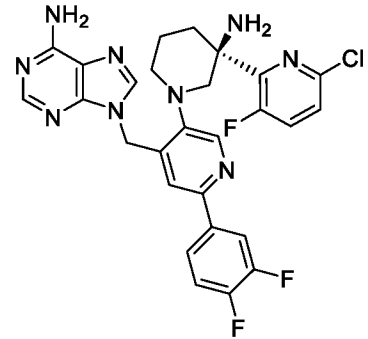
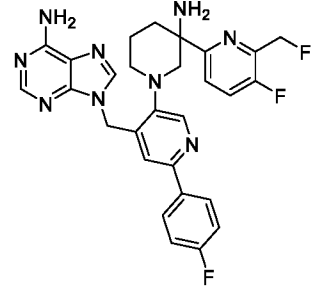
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
181		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,59 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 13,3, 2,5 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 – 3,54 (m, 1H), 3,18 (dt, J = 18,0, 7,7 Hz, 2H), 3,03 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,88 (q, J = 6,8, 5,8 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 560,3, 561,3.
182		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 5,59 (s, 2H), 3,50 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 15,6, 11,4 Hz, 2H), 3,02 – 2,84 (m, 1H), 2,31 – 2,15 (m, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 2H), 1,87 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,07 – 0,86 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 536,3, 537,3.
183		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,62 – 8,39 (m, 1H), 8,22 (q, J = 3,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 9,7, 5,6 Hz, 1H), 7,74 (qd, J = 7,7, 6,5, 3,8 Hz, 2H), 7,62 (q, J = 7,3, 5,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,18 – 6,96 (m, 2H), 5,80 – 5,47 (m, 3H), 3,68 – 3,47 (m, 1H), 3,17 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,73 – 1,54 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 542,3, 543,3
184		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,32 – 8,06 (m, 3H), 7,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,58 (m, 3H), 7,43 – 7,22 (m, 2H), 5,65 (q, J = 16,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,06 – 2,88 (m, 1H), 2,28 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,05 (dq, J = 13,6, 5,3, 4,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 566,3, 568,3.

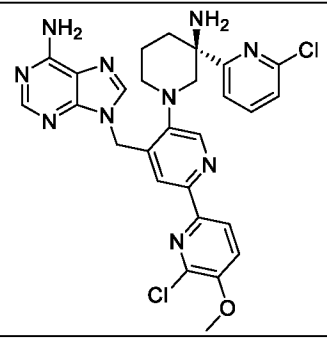
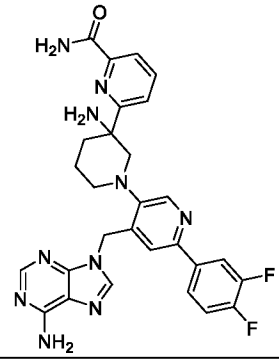
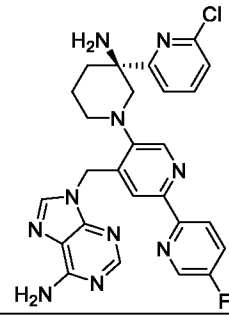
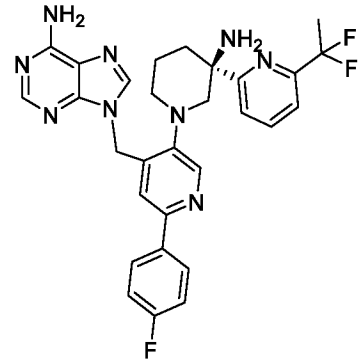
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
185		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 – 7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,61 (q, J = 16,3 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 554,3, 555,2.
186		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,20 (d, J = 21,9 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,61 (q, J = 16,3 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,04 (dt, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 1,84 (td, J = 12,2, 11,2, 4,7 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 556,3, 557,2.
187		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,69 – 3,54 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,88 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 578,4.
188		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,82 – 5,45 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 17,2, 8,3 Hz, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,71 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 578,3, 579,3

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
189		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,70-5,61 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J = 10 Hz, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 514,3.
190		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 – 7,68 (m, 2H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 5,73 – 5,47 (m, 2H), 3,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,97 (td, J = 11,2, 10,5, 2,9 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,36 – 2,19 (m, 1H), 2,06 (dt, J = 13,8, 8,3, 4,4 Hz, 1H), 1,95 1,76 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 527,8, 528,8.
191		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,29 – 8,24 (m, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,73 – 5,56 (m, 2H), 3,69 – 3,59 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 565,1.
192		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, J = 18,0 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,29 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,73 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,31 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 12,5 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 566,2, 567,2.
193		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,72-5,40 (m, 4H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 3,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 546,1.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
194		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 8,18 - 8,13 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54-7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,34- 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,67- 3,57 (m, 1H), 3,22- 7,15 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =577,3.
195		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,59 (s, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,70-5,56 (m, 2H), 3,68 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,28-3,05 (m, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,12-1,90 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 557,1
196		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,31 (dd, J=4,6, 9,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,5 Hz, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,59 (m, 2H), 3,66 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,93-1,90 (m). LC-MS: [M+H] ⁺ =531,3.
197		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 5,79 - 5,43 (m, 2H), 3,60 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,11 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,01 (t, J = 18,7 Hz, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 560,3, 561,3.

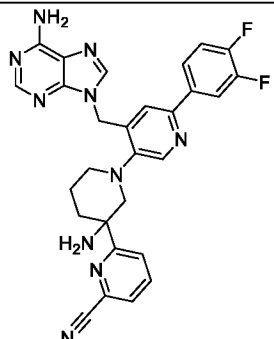
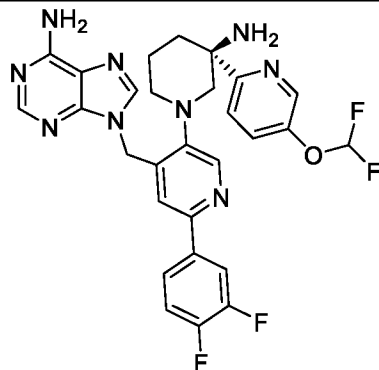
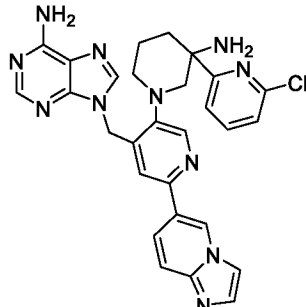
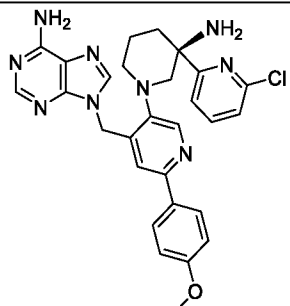
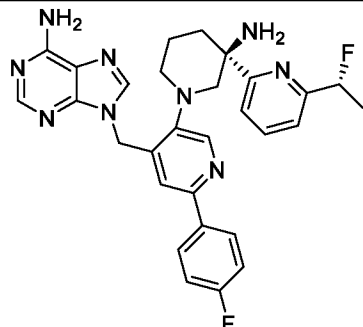
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
198		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50-8,56 (2H, m), 8,28 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,55-7,65 (1H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,20-7,35 (3H, m), 5,55 (2H, dd, J = 23,2, 16,4 Hz), 3,45 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,15-3,07 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,93 (1H, t, J = 10,8 Hz), 2,00-2,25 (2H, m), 1,60-1,80 (2H, m), 1,10-1,30 (2H, m). LC-MS: [M+H] ⁺ = 514,2.
199		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 5,55-5,44 (m, 2H), 3,57 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,94 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,94 (brs, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 532,1.
200		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 5,67 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,01 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,3.
201		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 7,96 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,19 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 5,86 - 5,56 (m, 2H), 3,57 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 14,3, 10,2 Hz, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,27 (dq, J = 14,8, 6,5, 5,3 Hz, 1H), 2,09 (tdd, J = 13,4, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 1,95 - 1,68 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 532,0, 533,0.
202		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 34,2 Hz, 2H), 7,78 (ddd, J = 13,6, 7,9, 5,0 Hz, 3H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (td, J = 9,6, 8,7, 4,3 Hz, 3H), 5,63 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (dt, J = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 2,84 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,30 (q, J = 6,2, 4,7 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 524,0, 525,0.

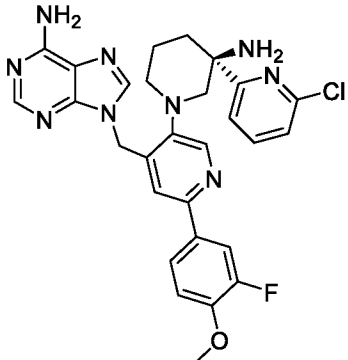
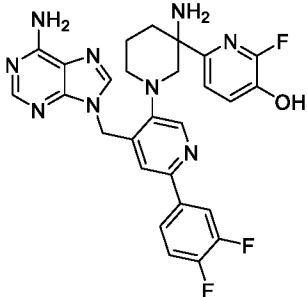
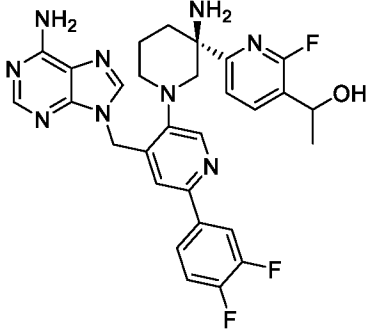
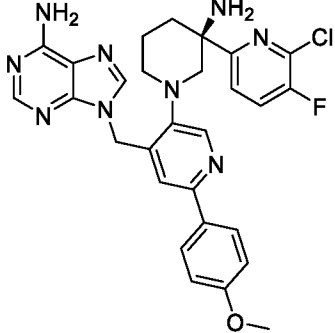
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
203		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,30 – 8,20 (m, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (q, J = 7,2, 6,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 9,2, 5,7, 2,9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 8,9, 4,5 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 55,4, 7,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,49 (m, 2H), 3,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 3,09 – 2,91 (m, 1H), 2,33 (q, J = 9,5, 6,1 Hz, 1H), 2,12 (dp, J = 14,5, 4,3 Hz, 1H), 1,99 – 1,80 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 546,0, 547,0.
204		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,24 (d, J = 18,9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,54 (q, J = 16,5 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,72 (m, 3H), 0,89 (dt, J = 8,3, 3,2 Hz, 2H), 0,84 – 0,67 (m, 2H) LC-MS [M+H] ⁺ = 476,3
205		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,69-5,58 (m, 2H), 3,59 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 530,1.
206		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): □ 8,57 (s, 1H), 8,26 (d, J=3,2 Hz, 2H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,68 - 5,56 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,85 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,3.
207		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,68 – 5,49 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,49 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 15,9, 14,2, 8,1 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,21 (q, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 2,04 (qd, J = 10,4, 9,8, 5,0 Hz, 1H), 1,92 – 1,74 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 558,4.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
208		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 5,69-5,59 (m, 2H), 3,66 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,03 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H). LC-MS: 561,1 [M+Na] ⁺ .
209		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,84 – 7,71 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 4,0, 1,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 2H), 6,92 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 25,0, 11,9 Hz, 2H), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 2,25 (q, J = 13,9, 12,5 Hz, 1H), 2,08 (q, J = 12,2 Hz, 1H), 2,01 – 1,82 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 580,3, 581,3.
210		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 7,94 – 7,76 (m, 2H), 7,75 – 7,60 (m, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,84 – 5,50 (m, 2H), 3,60 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 2H), 3,02 – 2,90 (m, 1H), 2,26 (q, J = 9,5, 6,1 Hz, 1H), 2,06 (tp, J = 7,9, 4,4, 3,7 Hz, 1H), 1,84 (q, J = 7,8, 4,3 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 552,3, 553,2.
211		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 20,6 Hz, 2H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 – 7,56 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 – 6,83 (m, 2H), 5,62 (q, J = 16,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,92 – 1,75 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 542,3, 544,3.
212		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 10,1, 6,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 2H), 5,79 – 5,50 (m, 3H), 3,57 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,89 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,77 – 1,55 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 542,3, 543,3.

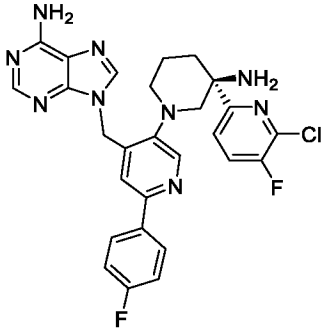
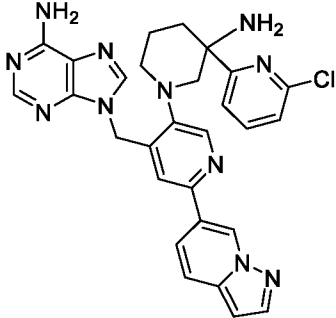
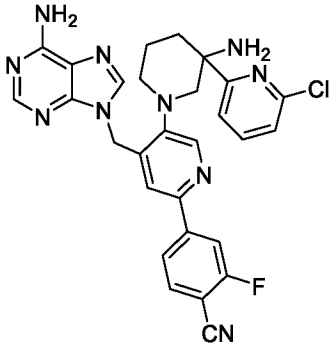
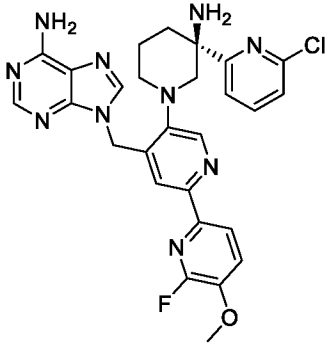
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
213		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 12,7, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 8,6, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,61 (q, J = 16,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66 – 3,50 (m, 1H), 3,12 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,04 (ddt, J = 13,6, 9,6, 4,8 Hz, 1H), 1,88 – 1,68 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 560,3, 561,2.
214		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (ddd, J=2,0, 7,9, 11,8 Hz, 1H), 7,62 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,38 – 2,17 (m, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,0.
215		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 2H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,45 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 576,3.
216		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,21 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,03 – 6,81 (m, 2H), 5,71 – 5,49 (m, 2H), 3,55 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,11 (td, J = 9,8, 8,6, 4,4 Hz, 2H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,26 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,04 (dq, J = 13,1, 8,6, 7,5 Hz, 1H), 1,91 – 1,74 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 560,3, 561,3

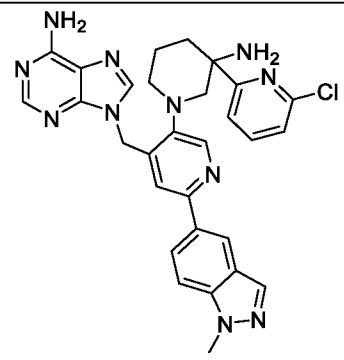
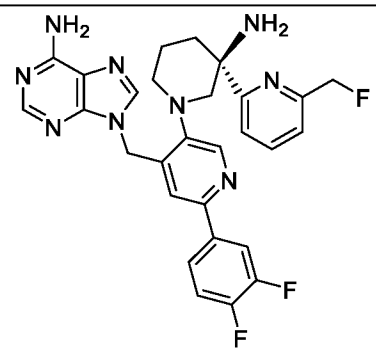
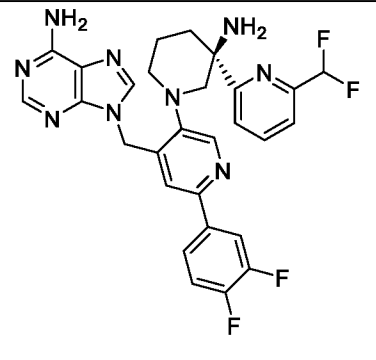
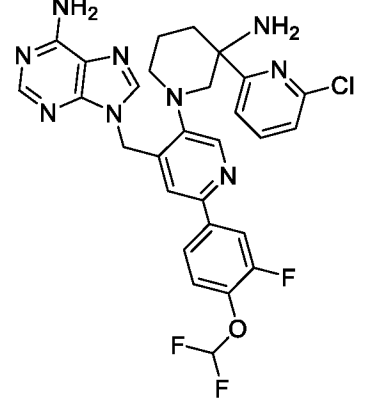
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
217		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (ddd, <i>J</i> = 11,8, 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dt, <i>J</i> = 16,6, 5,6 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,60 (m, 2H), 3,39 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,01 (t, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,16 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 1,89 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 530,3, 531,3.
218		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (t, <i>J</i> = 53,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,51 (m, 2H), 3,60 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,15 (d, <i>J</i> = 17,2 Hz, 2H), 3,00 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 2,30 (t, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 2,08 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 563,9.
219		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,83-7,78 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,72-6,71 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,49-6,48 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,67-5,59 (t, <i>J</i> ₁ = 16,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 33,6 Hz, 2H), 3,55-3,52 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 564,3
220		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,32 – 8,06 (m, 3H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,81 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,58 (m, 3H), 7,43 – 7,22 (m, 2H), 5,65 (q, <i>J</i> = 16,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,14 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 3,06 – 2,88 (m, 1H), 2,28 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,05 (dq, <i>J</i> = 13,6, 5,3, 4,2 Hz, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 566,3, 568,3.

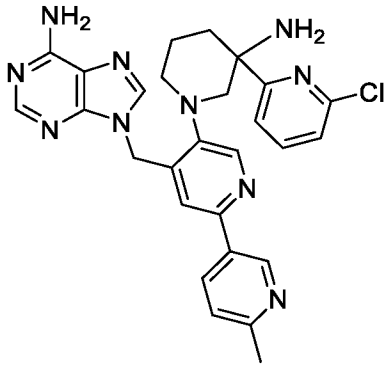
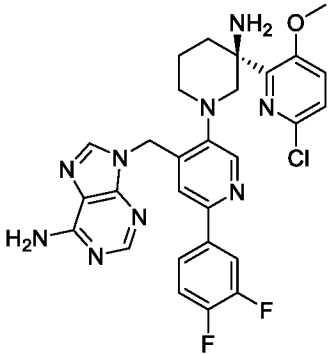
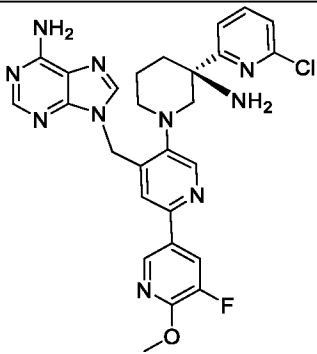
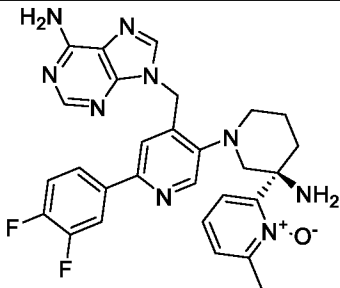
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
221		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 2H), 7,80 – 7,66 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 5,71 – 5,52 (m, 2H), 3,57 (d, <i>J</i> = 11,4 Hz, 1H), 3,14 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 2,99 (td, <i>J</i> = 10,7, 9,6, 2,8 Hz, 1H), 2,25 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,7.
222		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,99 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (q, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 8,22 (dq, <i>J</i> = 16,5, 4,4 Hz, 2H), 8,01 7,91 (m, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 11,4, 6,7 Hz, 1H), 7,65 (dh, <i>J</i> = 14,1, 7,6, 6,2 Hz, 3H), 7,44 – 7,24 (m, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 5,66 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,15 (q, <i>J</i> = 7,6, 6,8 Hz, 2H), 3,02 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 2,36 – 2,15 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,87 (s, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 552,3, 554,3.
223		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,90 – 7,77 (m, 2H), 7,76 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 5,79 – 5,42 (m, 2H), 3,64 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 11,6, 6,3 Hz, 2H), 3,09 – 2,91 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 1,87 (dd, <i>J</i> = 11,3, 6,1 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 555,3, 557,2.
224		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,23 – 8,20 (m, 2H), 8,10 – 8,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,85 – 7,79 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,68 – 7,65 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,34 – 7,31 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,67 – 5,61 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 3,25 – 2,98 (m, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 561,3.

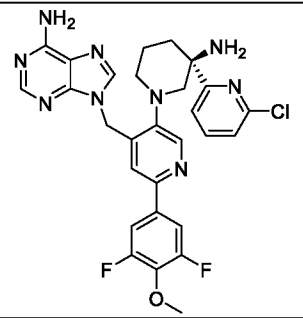
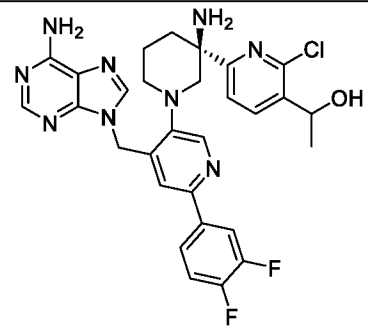
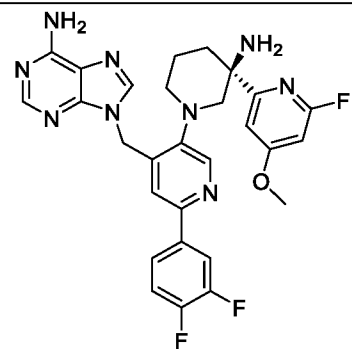
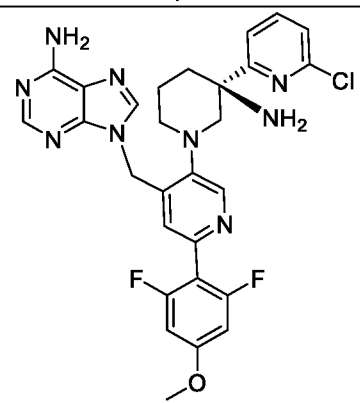
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
225		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,51 (s, 1H), 8,22 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 27,2, 1,0 Hz, 2H), 7,93 – 7,74 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 39,0, 8,3 Hz, 2H), 7,43 – 7,19 (m, 2H), 5,64 (q, J = 16,4 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,59 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,07 – 2,83 (m, 1H), 2,32 – 1,99 (m, 2H), 1,84 (td, J = 11,9, 10,8, 4,6 Hz, 2H). LC-MS : [M+H] ⁺ = 566,3 ; [M+H+2] ⁺ =568,3.
226		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (ddt, J = 8,2, 4,0, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 5,68 – 5,52 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,59 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 11,7, 6,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,30 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 545,9, 546,9.
227		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 11,8, 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 55,4 Hz, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 2H), 3,63 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,09 – 2,94 (m, 1H), 2,31 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,16 – 1,98 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 564,3, 565,3.
228		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 6,87 (t, J = 73,3 Hz, 1H), 5,72 – 5,49 (m, 2H), 3,61 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,35 – 2,17 (m, 1H), 2,06 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,86 (q, J = 11,0, 8,6 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 596,3, 597,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
229		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 5,72 – 5,54 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,08 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 527,3, 528,3.
230		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3H), 5,63-5,53 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 578,4.
231		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,30 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (dd, J=1,9, 11,4 Hz, 1H), 7,88 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 7,70 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,39 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,80 – 5,49 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,58 (br d, J=10,3 Hz, 1H), 3,20 (br d, J=10,5 Hz, 1H), 3,12 (br d, J=10,3 Hz, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 2,14 – 1,80 (m, 4H). LCMS: [M+H] ⁺ =561,4
232		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,82 – 7,58 (m, 2H), 7,53 – 7,39 (m, 3H), 7,26 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,84 – 5,33 (m, 2H), 3,87 – 3,39 (m, 2H), 3,13 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,25 – 1,77 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 544,2, 545,3

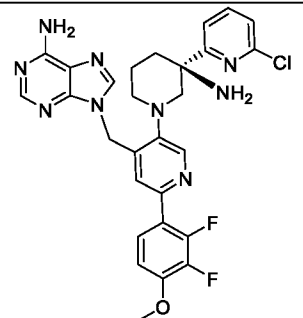
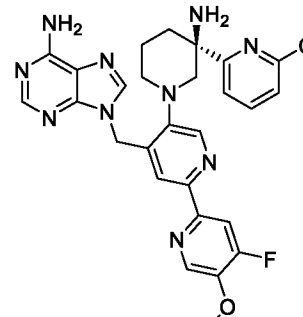
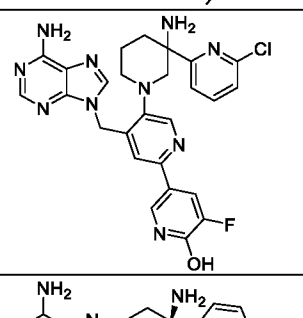
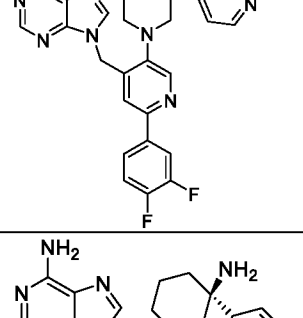
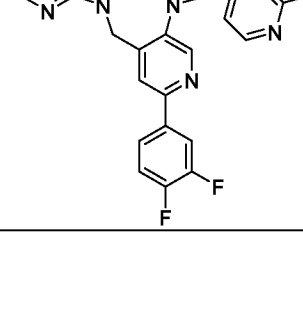
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
233		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 5,68 - 5,52 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 578,0.
234		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 5,66 - 5,57 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,35 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 592,4
235		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (dt, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,21 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 562,0, 563,0.
236		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18(s, 1H), 7,86-7,82 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,68 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,34 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 5,72-5,62 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 2H). LCMS: [M+H] ⁺ = 578,3.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
237		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85-7,81 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68-7,66 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13(br, 1H), 5,69-5,60 (m, 2H), 3,65-3,62 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =566,4.
238		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,68-7,66 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,07-6,94 (m, 3H), 5,70-5,60 (m, 2H), 3,65-3,62 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =548,4.
239		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (q, J=8,4Hz, 1H), 7,17 (dd, J=6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J=3,6, 8,4 Hz, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,20 -3,13 (m, 1H), 2,90 (dt, J=2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,43 - 2,42 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =548,3.
240		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83-7,80 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,33-7,31 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,68-5,81 (m, 2H), 3,64-3,61 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 3,18-3,13 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,86 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ =549,2.
241		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,04 - 6,72 (m, 2H), 5,79 - 5,51 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,48 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,86 (tq, J = 8,3, 4,4 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 540,3, 541,3.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
242		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (dt, J=2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 5,73 - 5,58 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 - 6,64 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,90 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 578,3.
243		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7,25 (s, 1 H) 7,02 (d, J=9,95 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,73 (d, J=12,35 Hz, 1 H) 6,57 (t, J=7,51 Hz, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 6,40 (d, J=7,55 Hz, 1 H) 6,08 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 4,31 - 4,41 (m, 2 H) 2,68 - 2,72 (m, 3 H) 2,36 (br d, J=11,49 Hz, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 2 H) 1,72 - 1,82 (m, 1 H) 1,00 - 1,08 (m, 1 H) 0,78 - 0,90 (m, 1 H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 561,3.
244		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 3H), 5,57 - 5,36 (m, 2H), 3,05 - 2,78 (m, 4H), 2,19 - 1,91 (m, 2H), 1,64 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,3.
245		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,65 - 8,42 (m, 3H), 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,84 - 7,63 (m, 3H), 7,60 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 5,67 (q, J = 16,3 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 24,6, 11,6 Hz, 2H), 3,04 (dt, J = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (ddd, J = 32,2, 9,6, 4,8 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 514,0, 515,0.
246		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,59 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,85 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 5,84 - 5,57 (m, 2H), 3,47 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,21 = 2,92 (m, 3H), 2,22 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (dt, J = 20,8, 9,4 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 547,9, 549,0.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
247		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,77 (ddd, J = 11,9, 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 7,41 – 7,18 (m, 2H), 5,87 – 5,53 (m, 2H), 3,60 – 3,42 (m, 1H), 3,16 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,07 – 2,90 (m, 1H), 2,25 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,75 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 528,0, 529,0.
248		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,54–7,51 (m, 1H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 7,3–7,25 (m, 2H), 5,68 – 5,59 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,12–3,0 (m, 2H), 2,3–2,0 (m, 2H), 1,93 – 1,87 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 532,0, 532,9.
249		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,72 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,34 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,94 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 9,3, 4,5 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 548,7.
250		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 7,89 – 7,61 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 – 7,01 (m, 2H), 5,79 – 5,47 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,24 – 3,08 (m, 2H), 3,01 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,87 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,09 (dt, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 525,3, 526,3.

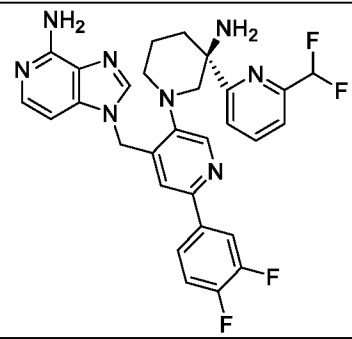
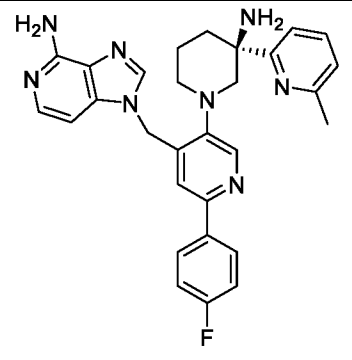
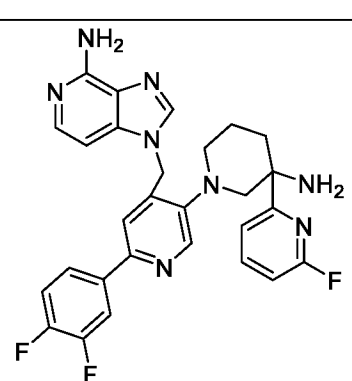
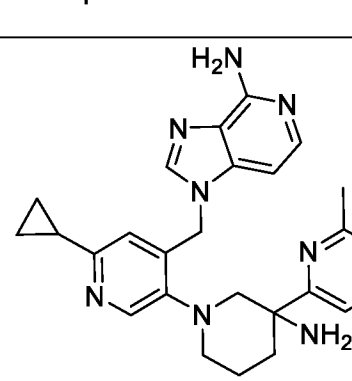
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
251		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 7,73 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,03 (m, 2H), 5,81 – 5,43 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,96 (p, J = 7,6 Hz, 3H), 2,29 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,08 (dq, J = 12,0, 7,5, 6,8 Hz, 1H), 1,93 – 1,72 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 543,5, 544,4.
252		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, J = 7,9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,53 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 11,6, 10,5, 3,0 Hz, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,30 (b, 1H), 2,10 (b, 1H), 1,97 – 1,75 (m, 3H), 1,28 (t, 3H), 0,94 – 0,80 (m, 2H), 0,79 – 0,65 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 469,0, 470,0.
253		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 9,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 8,06 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,64 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 – 7,09 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,75 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,20 – 2,85 (m, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,02 – 1,69 (m, 2H) LCMS: [M+H] ⁺ = 514,9.
254		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,89 (s, 1H), 8,57 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,89 – 7,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 5,85 – 5,31 (m, 2H), 3,64 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,16 – 3,01 (m, 3H), 2,42 – 2,04 (m, 2H), 2,00 – 1,74 (m, 2H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 549,2
255		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,16 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,66-5,57 (m, 2H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 515,1.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
256		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (ddd, J = 7,1, 5,3, 1,7 Hz, 3H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,02 (ddd, J = 12,0, 9,6, 2,9 Hz, 1H), 2,87 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,16 (td, J = 12,4, 9,7, 5,7 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 1,35 – 1,30 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 524,3, 525,3.
257		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,21 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 7,78 (td, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,15 – 6,71 (m, 3H), 6,05 (td, J = 55,4, 4,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,13 – 2,91 (m, 3H), 1,89 (d, J = 16,2 Hz, 3H), 1,65 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,3, 530,3.
258		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 7,73 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,14 (m, 2H), 5,74 – 5,45 (m, 2H), 3,62 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 15,7, 11,5 Hz, 2H), 3,06 – 2,89 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 528,8, 529,8.
259		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,95 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,70-7,80 (1H, m), 7,45-7,56 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 5,45-5,80 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 2,90-3,05 (1H, m), 2,25-2,40 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 1,75-1,90 (2H, m). LC-MS: [M+H] ⁺ = 515,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
260		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 7,24 (dt, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,88 – 6,52 (m, 2H), 5,59 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,37 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 563,3, 564,2.
261		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (ddd, J = 7,7, 6,4, 3,6 Hz, 4H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 – 6,96 (m, 4H), 6,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,81 – 5,48 (m, 2H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,33 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 3,22 = 3,15 (m, 1H), 2,97 (ddd, J = 11,9, 9,3, 2,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,90 (ddt, J = 19,9, 13,6, 4,8 Hz, 2H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 509,0
262		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,50 (m, 3H), 7,51 – 7,38 (m, 1H), 7,27 (dt, J = 10,4, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,77 – 5,53 (m, 2H), 3,67 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,25 – 3,11 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m, 1H), 2,35 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 1H), 1,91 (td, J = 12,1, 10,2, 5,6 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 531,0, 532,0.
263		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,60-5,45 (m, 2H), 3,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,92 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 0,93-0,84 (m, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 455,3

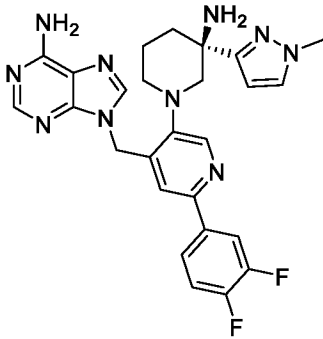
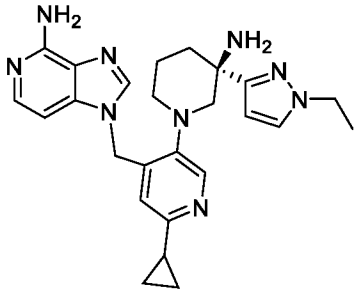
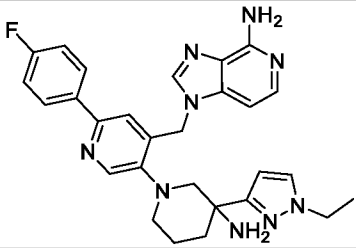
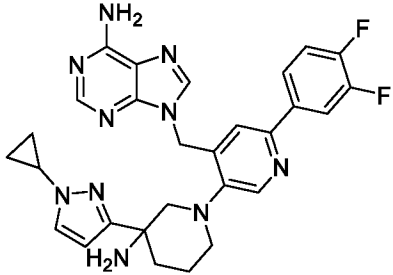
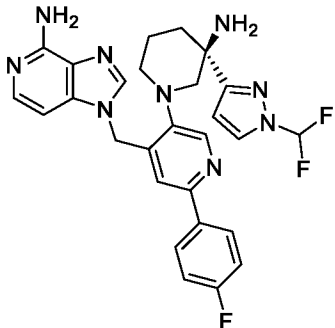
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
264		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,87 – 6,48 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,49 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,92 (td, J = 11,7, 10,5, 3,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,64 (m, 3H), 0,92 – 0,81 (m, 2H), 0,78 – 0,65 (m, 2H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 491,0
265		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,18 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 490,1
266		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88-7,70 (m, 4H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,24 (brs, 2H), 5,58 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,38-2,06 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 495,3
267		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,50 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 3H), 2,43-1,70 (m, 10H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 489,2.
268		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,60-5,43 (m, 2H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,18-3,01 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 3H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,77-0,69 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 475,1

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
269		¹ H NMR(DMSO 400MHz): δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (brs, 2H), 5,45-5,65 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,65-1,85 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,2.
270		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,23 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 7,75 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (ddd, J = 9,2, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,78 – 5,49 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,19 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,13 – 1,87 (m, 3H), 1,82 (dq, J = 12,2, 4,0 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 516,3.
271		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 4,8 Hz y 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,69 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H). LCMS: [M+H] ⁺ = 514,1
272		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,52-6,49 (t, J ₁ = 6,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 3H), 1,96-1,93 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 530,4.
273		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 2H), 7,45 (t, J = 59,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,51 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 19,7, 9,0 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,3, 536,3.
274		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,33 – 8,14 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,7, 5,5, 3,0 Hz, 2H), 7,58 (tt, J = 6,3, 2,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 6,38 (td, J = 6,1, 2,8 Hz, 1H), 5,76 – 5,48 (m, 2H), 4,48 (dt, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 3,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,43 (q, J = 7,2, 6,7 Hz, 6H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 527,3, 528,3.

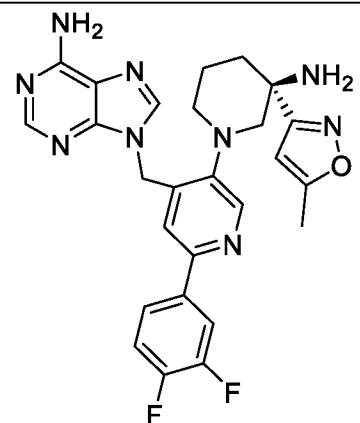
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
275		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,46 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (dt, J = 10,4, 8,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,86 – 5,36 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,58 – 3,42 (m, 1H), 3,17 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,07 – 2,84 (m, 1H), 2,19 (dd, J = 23,5, 9,1 Hz, 1H), 2,06 (dd, J = 10,4, 4,1 Hz, 1H), 1,92 (q, J = 11,0, 9,3 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,0, 518,0.
276		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,41 – 8,18 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 – 7,41 (m, 2H), 6,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,67 – 5,41 (m, 2H), 4,13 (ddd, J = 13,9, 9,0, 5,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,10 (d, J = 66,2 Hz, 2H), 1,96 – 1,73 (m, 2H), 1,37 – 1,28 (m, 4H), 0,99 – 0,66 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 458,3, 459,4.
277		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,77-5,68 (m, 1H), 5,65-5,53 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 512,3.
278		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (br.s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,46 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,06-0,96 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 543,1.
279		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 3H), 7,43 (t, J = 59,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 17,5, 8,6 Hz, 3H), 6,65 (dd, J = 19,9, 4,4 Hz, 2H), 5,74 – 5,47 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 27,5, 15,2 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 534,3, 535,3.

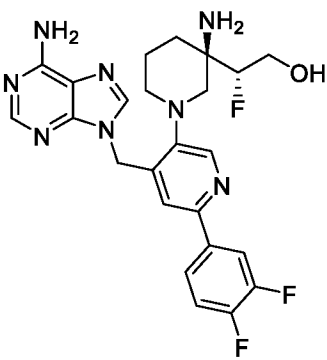
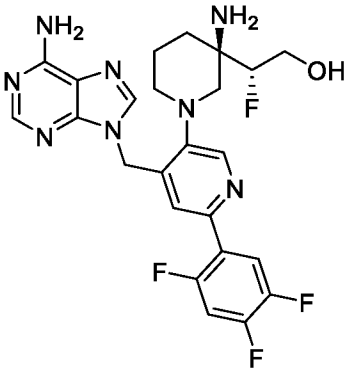
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
280		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,6 Hz, 3H), 6,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73-5,56 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,98-2,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,02-0,93 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 524,1
281		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ. 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 5,67-5,56 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H). LCMS: 536,3 [M+H] ⁺ . = 536,3
282		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 2 Hz, 7,6 Hz, 11,6 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,66-5,56 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,49 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 518,1.
283		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,97 (td, J = 11,8, 10,5, 3,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 – 2,08 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,8, 518,8.
284		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,1, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,97 (td, J = 11,8, 10,5, 3,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 – 2,08 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,8, 518,8.

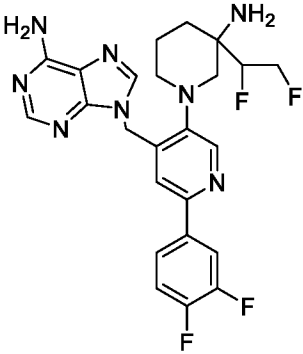
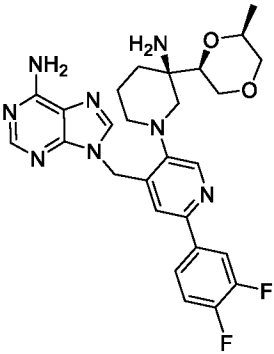
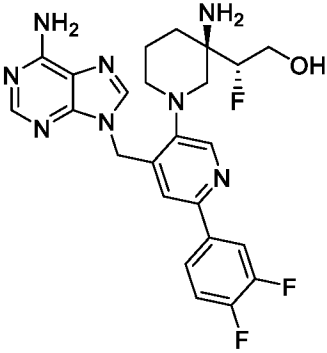
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y LC-MS
		

Se pueden preparar los Ejemplos 285-291 siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 47, a partir de los intermedios correspondientes.

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
285		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 5,69 - 5,53 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 3,15 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 2,98 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 2H), 2,85 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,75 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 499,2.
286		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 7,78 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 9,1, 7,1 Hz, 1H), 7,17 (td, <i>J</i> = 10,5, 6,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 5,71 - 5,63 (m, 2H), 4,62 - 4,43 (m, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 2H), 3,21 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,93 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,82 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H). [M+H] ⁺ = 517,1

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
287		¹ H NMR: (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,53 - 8,48 (m, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 5,70 - 5,59 (m, 2H), 3,18 (br d, J=11,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ =501,4.
288		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 5,74 - 5,55 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ =537,4
285		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (s, 1H), 8,20 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 5,69 - 5,53 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 3,15 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,75 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 499,2.

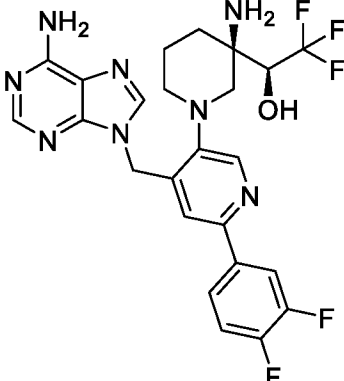
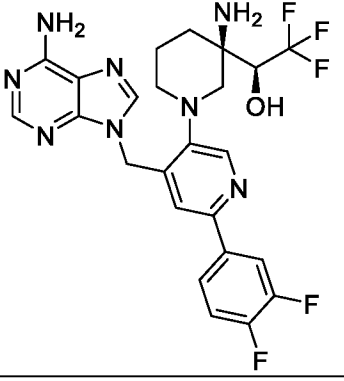
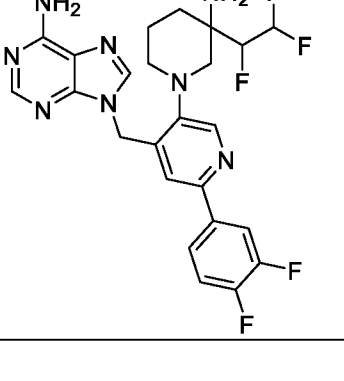
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
290		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 2H), 5,68-5,62 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,78-3,54 (m, 5H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,00-2,97 (M, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ =541,4.
291		¹ H NMR (, 400MHz, CD ₃ OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01-6,74 (d, J1= 54,8 Hz, J2= 109,6 Hz, 1H), 5,72-5,62 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,84-3,60 (m, 5H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H). [M+H] ⁺ =573,4
292		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,48 (s, 1H), 8,36 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,46 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 4,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 493,2.
293		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,75 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,07 (m, 2H), 6,00 – 5,41 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,13 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,95 (dt, J = 20,7, 11,5 Hz, 2H), 2,10 – 1,79 (m, 3H), 1,71 (t, J = 3,4 Hz, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 513,3, 514,3.

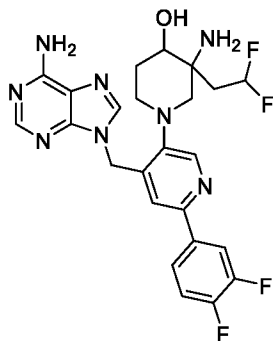
ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
294		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 5,72-5,55 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 499,2.
295		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,69 – 7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,88 – 5,54 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,21 – 2,87 (m, 4H), 1,93 (dt, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 1,78 – 1,48 (m, 3H), 1,39 (dd, J = 25,1, 6,4 Hz, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 495,2, 496,2.
296		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,70-5,60 (m, 3H), 5,48 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,19 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,05-2,30 (m, 4H), 1,95-1,50 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,3.
297		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (brs, 2H), 5,55 (s, 2H), 2,98-2,80 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,54-1,40 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 497,2.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
298		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,51 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (brs, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,48-2,10 (m, 1H), 1,95-1,50 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 529,2
299		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 7,23 – 7,21 (m, 1H), 5,75 – 5,55 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,30 – 3,13 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,67 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,4.
300		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,27 – 8,20 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 6,45 – 6,08 (m, 1H), 5,64 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 4,89 – 4,41 (m, 1H), 3,21 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,07 – 2,82 (m, 3H), 2,04 – 1,60 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 519,2.

Ejemplo 301: 3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol



ES 3 023 540 T3

A una solución del Intermedio B (104 mg, 0,311 mmol) y del intermedio 301-8 (130 mg, 0,311 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K_2CO_3 (215 mg, 1,556 mmol) a ta en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a TA durante 18 hr. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (20mL*3), se lavó la fase orgánica combinada con agua (20mL*3), salmuera (20ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución: 0 % a 10 % MeOH en DCM en 30 min) para proporcionar el intermedio 301-9. LC-MS: $[M+H]^+ = 311,1$.

A una solución del intermedio 301-9 (60 mg, 0,084 mmol) en DCM (9 mL) se agregó TFA (3 ml, 38,9 mmol) a TA en atmósfera de N_2 , se agitó la reacción a TA durante 2 hr. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para proporcionar un residuo. Se purificó el residuo mediante Pre-HPLC (condición básica, $NH_3H_2O\% = 0,05\%$, MeCN/ $H_2O = 0-95\%$ en 12 min) para proporcionar 3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-yl)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol (Ejemplo 301). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (ddd, $J = 11,2, 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (dt, $J = 5,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (dt, $J = 10,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J = 55,3, 4,7$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,94 (dd, $J = 10,4, 5,3$ Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,69 - 2,36 (m, 2H), 2,07 (dd, $J = 14,1, 4,8$ Hz, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 517,2$.

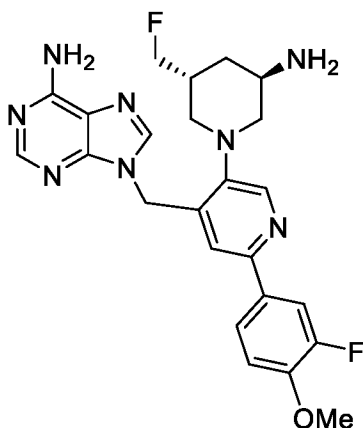
Se prepararon los Ejemplos 302-310 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 47 y los correspondientes intermedios.

Ejemplo #	Estructura	^1H NMR y MS
302		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,52 (dddd, $J = 8,6, 3,8, 2,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 5,79 - 5,61 (m, 2H), 4,39 (dd, $J = 11,0, 5,1$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,18 (ddd, $J = 7,2, 5,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,11 (td, $J = 11,5, 2,7$ Hz, 2H), 2,10 = 2,01 (m, 1H), 1,96 (ddt, $J = 13,0, 5,7, 3,0$ Hz, 1H). $[M+H]^+ = 564,2$.
303		^1H NMR (CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,58 (dd, $J = 12,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,48 (dt, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,81 - 5,51 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 - 2,80 (m, 4H), 2,68 - 2,35 (m, 2H), 1,93 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,76 (dt, $J = 11,9, 6,4$ Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+ = 530,8$.
304		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 29,8$ Hz, 2H), 7,73 (ddd, $J = 11,3, 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (q, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,43 - 7,12 (m, 2H), 5,95 - 5,47 (m, 2H), 3,35 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,84 (s, 1H), 1,98 (dd, $J = 59,1, 12,9$ Hz, 3H), 1,69 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 461,2, 462,2$.

ES 3 023 540 T3

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
305		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (brs, 2H), 7,24 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,04 (t, J = 16,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,05-2,80 (m, 4H), 2,05-1,85 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 499,2.

Ejemplo 306: 9-((5-((3R,5R)-3-amino-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina



A una mezcla de (tert-butoxicarbonil)(9-((5-((3R,5R)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-15 metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-il)carbamato de tert-butilo (Intermedio 306-9) (0,15 g, 0,19 mmol) en DCM (1 mL) se agregó HCl/Dioxano (10,0 mL, 4M), y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla al vacío. Se purificó el residuo mediante *prep*-HPLC (0,1 % NH₄HCO₃ como aditivo) para proporcionar 9-((5-((3R,5R)-3-amino-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina (Ejemplo 306). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 2,0 Hz, 12,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (brs, 2H), 7,34-7,17 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,64-4,37 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 2H). LC-MS: [M+Na]⁺ = 481,2

Se prepararon los Ejemplos 307-310 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 306 y los correspondientes intermedios.

Ejempl o #	Estructura	HNMR y MS
307		¹ HNMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,14 (tt, J = 56,8 Hz, 4,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,09-1,02 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 497,3

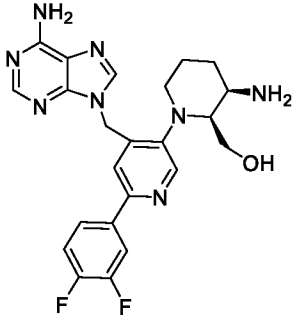
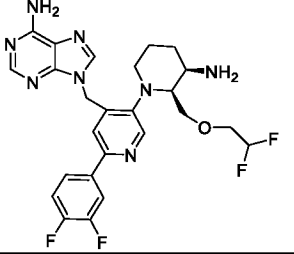
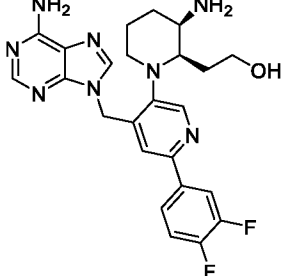
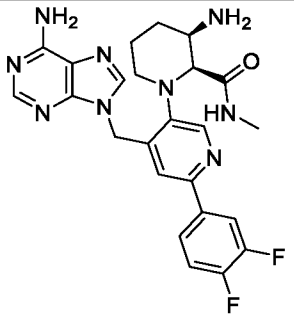
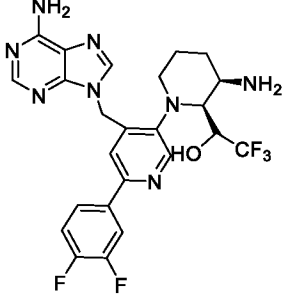
ES 3 023 540 T3

Ejempl o #	Estructura	HNMR y MS
308		¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,47 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (brs, 2H), 5,54 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,35-3,10 (m, 4H), 3,09-2,95 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 481,2.
309		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 2,4 Hz, 8 Hz, 10 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 5,72-5,55 (m, 2H), 4,81-4,75 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 455,2.
310		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 5,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 2H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 1H), 0,95-0,81 (m, 2H), 0,61 (d, J = 6 Hz, 3H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 451,1.

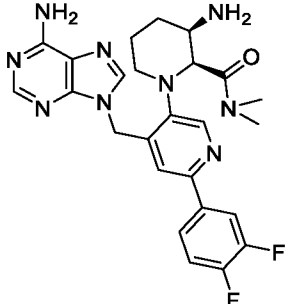
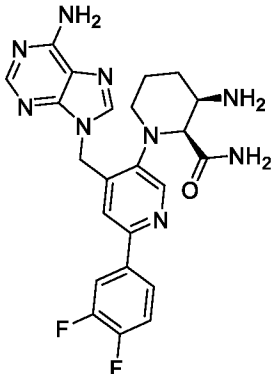
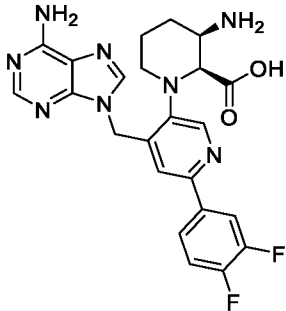
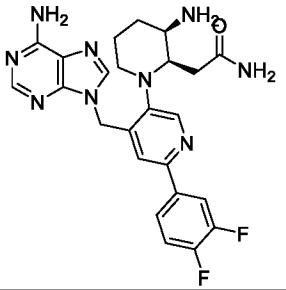
Se prepararon los Ejemplos 311-321 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 47 y los intermedios correspondientes.

Ejempl o #	Estructura	¹ H NMR y MS
311		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 5,72– 5,50 (m, 2H), 3,99 – 3,85 (m, 2H), 3,54 (td, J = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 3,25 (dt, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 2H), 1,76 (ddd, J = 15,8, 10,3, 5,7 Hz, 3H), 1,60 – 1,47 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 517,2.

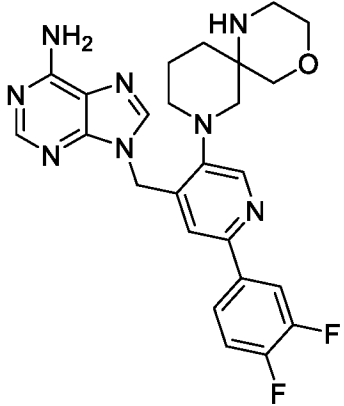
ES 3 023 540 T3

Ejempl o #	Estructura	¹ H NMR y MS
312		¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, J = 36,6 Hz, 2H), 7,83 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,51 (m, 2H), 7,32 (dt, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,72 - 3,45 (m, 2H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 3,00 - 2,71 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,43 (m, 2H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 467,2.
313		¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 44,6, 5,3 Hz, 2H), 7,89 - 7,14 (m, 4H), 5,95 - 5,36 (m, 3H), 3,70 - 3,36 (m, 5H), 3,24 (s, 1H), 2,98 - 2,68 (m, 2H), 1,98 - 1,41 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 531,2.
314		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,58 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 8,27 (t, J = 17,6 Hz, 2H), 7,84 (ddd, J = 11,9, 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 11,4, 4,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 5,79 - 5,61 (m, 1H), 5,52 (t, J = 20,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,36 (m, 5H), 2,91 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 31,4, 16,3 Hz, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 481,1.
315		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,78 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 10,4, 5,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 5,74 (q, J = 15,8 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,25 (q, J = 2,8 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,93 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 494,1.
316		¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 12,1, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 2H), 5,78 - 5,44 (m, 2H), 4,59 (qd, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 4,9, 3,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 11,9, 6,3 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 11,8, 4,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,61 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 535,2.

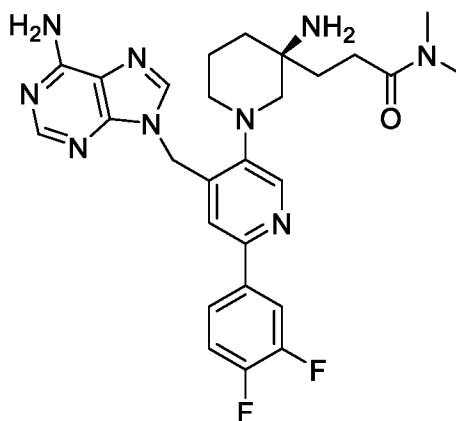
ES 3 023 540 T3

Ejempl o #	Estructura	¹ H NMR y MS
317		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,79 (ddd, J = 12,0, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 99,4, 15,7 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 3H), 2,95 (s, 16H), 2,80 (s, 5H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,82 (td, J = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 508,2
318		¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,53 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,84 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 5,86 - 5,50 (m, 2H), 4,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,48 (p, J = 1,7 Hz, 1H), 3,13 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 2,98 - 2,71 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,53 (s, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 480,1.
319		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 - 7,71 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,11 (br s, 1H), 5,59 - 5,33 (m, 2H), 3,71 (br d, J=2,9 Hz, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,85-1,70 m, 1H), 1,65-1,47 (m, 2H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 481,3
320		¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,60 (m, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,02 (m, 2H), 5,92 - 5,39 (m, 2H), 4,28 - 3,96 (m, 1H), 3,72 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 2,90 (m, 1H), 2,69 - 2,14 (m, 2H), 2,21 - 1,76 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 494,1

ES 3 023 540 T3

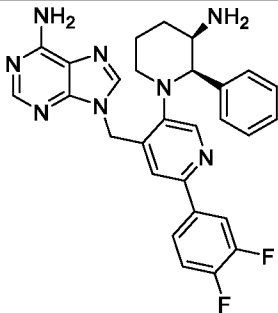
Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
321		¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8,55 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (brs, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,85-3,50 (m, 3H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,28-3,13 (m, 1H), 3,10-2,70 (m, 5H), 1,85-1,48 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 493,2.

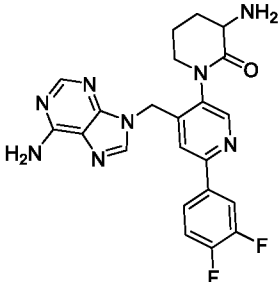
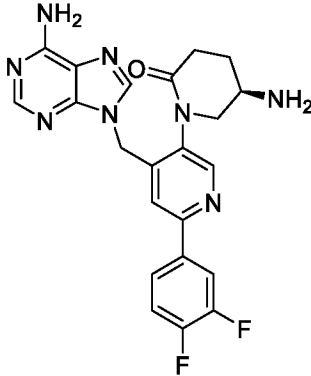
Ejemplo 322: (S)-3-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilpropanamida



Se preparó el Ejemplo 322 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 89 y el intermedio correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 7,73 (ddd, J = 12,3, 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,85 – 5,51 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,99 (d, J = 19,4 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,53 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,08 – 1,71 (m, 4H), 1,71 – 1,41 (m, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 535,8, 536,8.

Se prepararon los Ejemplos 323-325 siguiendo los procedimientos análogos a la preparación del Ejemplo 1 y los correspondientes intermedios.

Ejemplo #	Estructura	¹ H NMR y MS
323		¹ HNMR (400MHz, CD ₃ OD): δ d 8,51 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (ddd, J=2,0, 8,0, 12,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,20 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 1H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 513,2.

Ejempl o #	Estructura	HNMR y MS
324		¹ HNMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 0,4H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 0,6H), 7,94-7,83 (m, 1H), 7,77-7,63 (m, 1,6H), 7,58 (s, 0,4H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 5,34 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 0,6H), 3,36-3,34 (m, 0,4H), 2,29-1,72 (m, 4H). LC-MS: [M+H] ⁺ = 451,1.
325		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ 8,29 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 12,3, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (dt, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,15 – 3,93 (m, 1H), 3,40 (qd, J = 13,1, 6,0 Hz, 2H), 2,53 – 2,23 (m, 3H), 2,04 – 1,80 (m, 1H) LC-MS: [M+H] ⁺ = 450,9.

Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar según su capacidad para inhibir NSD2 con los análisis que se describen a continuación, así como otros análisis que se conozcan en la técnica.

Análisis enzimático de NSD2 con base en LC-MS/MS

En este análisis se utilizó tecnología de LC-MS/MS para controlar la producción de SAH de la reacción enzimática de NSD2. Se llevó a cabo la reacción enzimática en una microplaca blanca proxiplate plus de 384 pocillos (Perkin Elmer). La mezcla de reacción (10 µL) se compuso de 8nM NSD2 [1-1365], 1µM SAM (USB, 10601) y 400nM de nucleosoma (purificado a partir de hígado de ratón) en una solución amortiguadora de reacción (20 mM Tris-HCl, pH a 8,0, 0,01 % Tween 20, 10 mM MgCl₂, 50mM NaCl, 1mM DTT, 1mM TCEP (pH 7,5)). Luego de 90 min de incubación a temperatura ambiente, se agregó una solución de inactivación de 3µL que contenía 2,5 % de TFA con 320 nM de d4-SAH para detener la reacción.

Para el análisis de inhibición, se transfirieron las soluciones del compuesto a los pocillos con MosquitoTM (TTP LabTech). Se llevaron a cabo los análisis de inhibición con preincubación a diversas concentraciones del inhibidor con una mezcla de reacción de 5µL que contenía 16nM NSD2 [1-1365] y 2µM SAM (USB, 10601) en un amortiguador de reacción. Luego de la preincubación durante 20 min, se agregó una solución de 5µL que contenía 800nM de nucleosoma (se purificó a partir de hígado de ratón) en una solución amortiguadora de reacción para iniciar la reacción. Se detuvo la reacción con 3µL de solución de inactivación que contenía 2,5 % de TFA con 320 nM de d4-SAH luego de 90 min.

La producción de SAH de los análisis enzimáticos se controlaron con LC-MS/MS en un espectrómetro de masas cuadrúpolo triple API 4000 con Turbolon Spray (Applied Biosystem) acoplado con Prominenece UFLC(Shimadzu). Se llevó a cabo la cromatografía líquida en una columna para HPLC Chromolith FastGradient (RP-18e, 25-2mm, de Merck) a una velocidad de flujo de 0,8ml/min. Se conectó la columna directamente al electropulverizador iónico turbo en el modo de ion positivo. La fase móvil A es 0,1 % de FA y 2 % de metanol en agua y la fase móvil B es 0,1 % de FA en ACN. El volumen de inyección fue 3 µl y se mantuvo el inyector automático a 4 grados. SAH y d4-SAH se controlaron simultáneamente. Se adquirieron los datos y se procesaron con el software Analyst.

Para cuantificar la formación de SAH, se agregó d4-SAH como patrón interno (IS, por su sigla en inglés). Se mezcló una serie de solución de SAH (Sigma, A9384) a concentración variable (1-500nM en amortiguador de reacción) con solución de inactivación que se mencionó anteriormente. Luego se llevó a cabo LC-MS/MS en un sistema API 4000 LC/MS/MS para detectar SAH y d4-SAH. Se usó la gráfica del área de pico de SAH/el área de pico de IS en función de la concentración de SAH para generar el factor de normalización de SAH. La producción de SAH de la reacción enzimática real derivó de

ES 3 023 540 T3

la curva de calibración de SAH. El límite inferior de nuestro sistema para la detección de SAH es alrededor de 1-2 nM, y el intervalo lineal puede alcanzar 500nM.

En una realización, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} de NSD2 < 0,01 μ M. En realizaciones particulares, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} de NSD2 de entre 0,001 μ M y 0,01 μ M, como se ejemplifica en la Tabla 2 ("+++"). En otra realización, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} de NSD2 < 1 μ M. En realizaciones particulares, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} de NSD2 de entre 0,01 y 1 μ M, como se ejemplifica en la Tabla 2 ("++"). En otra realización, los compuestos de la invención tienen una CI_{50} de NSD2 > 1 μ M, como se ejemplifica en la Tabla 2 ("+").

Análisis celular FRET de H3K36me2 en la estirpe KMS11-Par

Se usó un análisis de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET, por su sigla en inglés) para evaluar la capacidad del posible compuesto de reducir el nivel celular de H3K36me2 en estirpes celulares de mieloma múltiple KMS11 (t(4;14)+) (Horizon Discovery Ltd.). Se mantuvieron las células en medio RPMI1640 con FBS al 12,5 % y 50 U/ml de penicilina-estreptomicina. Para el tratamiento del compuesto del análisis, se preparó una suspensión celular única en Opti-MEM complementado con complemento B-27 y N2 (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048). Un día antes del tratamiento celular, se sembraron 5000 células KMS11 en la placa TC recubierta con PDL (PerkinElmer #6007718) al volumen final de 30 μ L/pocillo.

Se trataron las células con compuestos analizados a la concentración deseada durante 48 h. Se extrajo el lisado en bruto de histona con HCl 0,4M luego de la neutralización con fosfato de sodio 0,5M, dibásico (Na_2HPO_4), pH ~12,5. Se incubó el extracto de histona con anticuerpo anti-H3K36me2 marcado con Eu (abcam #ab9049) y anticuerpo anti-H3 marcado con d2 (abcam #ab1791) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se usó un anticuerpo anti-H3 marcado con Eu (CISBIO #64CUS000) para testigo de carga. Se midió la abundancia de H3K36me2 o H3was total mediante señales fluorescentes en una máquina Envision de Perkin Elmer.

Análisis celular ELISA de H3K36me2 en la estirpe CGTH-W-1

Se usó un análisis ELISA (ensayo de inmunoabsorción enzimática o enzoinmunoanálisis de adsorción) para evaluar la capacidad del posible compuesto de reducir el nivel de H3K36me2 en la estirpe celular del carcinoma de tiroides CGTH-W-1, que tiene una mutación de ganancia de función E1099K de NSD2. Se mantuvieron las células CGTH-W-1 (DSMZ) en medio RPMI1640 con FBS al 10 % y 50 U/ml de penicilina-estreptomicina. Para el tratamiento del compuesto del análisis, se preparó una única suspensión celular en Opti-MEM complementado con el complemento B-27 y N2 (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048) para ELISA y en medio de mantenimiento para el análisis de viabilidad de cellTiter Glo (CTG). Un día antes del tratamiento celular, se sembraron 500 células CGTH-W-1 en placas TC Greiner CellStar de 384 pocillos (Greiner #781086) al volumen final de 30 μ L/pocillo.

Se trataron las células con compuestos analizados a la concentración deseada durante 72 h. Se extrajo el lisado en bruto de histona con HCl 0,4M luego de la neutralización con fosfato de sodio 0,5M, dibásico (Na_2HPO_4), pH ~12,5. Se cargó una cantidad equivalente de lisado de histona a una placa de gran unión Corning de 384 pocillos (Corning #3577, negra) para H3K36me2 y a una placa Nunc de gran unión Thermo de 384 pocillos (Thermo #460372, blanca) para H3 total como testigo de carga.

Se lavaron las placas con unión de histona y se bloquearon con BSA al 5 %. Los anticuerpos primarios detectaron H3K36me2 y H3 total (H3K36me2 Abcam, #ab9049; señalización celular de H3 total, #4499L) y se reveló además con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP, por su sigla en inglés) y sustrato ECL. La abundancia de H3K36me2 y H3 total se midió mediante quimioluminiscencia en un lector de placas. Se controló la viabilidad celular en una placa sembrada con reactivo CellTiter-Glo (Promega # G7573).

Análisis celular ELISA de H3K36me2 en la estirpe KMS11-Par

Se usó un análisis ELISA (ensayo de inmunoabsorción enzimática o enzoinmunoanálisis de adsorción) para evaluar la capacidad del posible compuesto de reducir el nivel de H3K36me2 en la estirpe celular de mieloma múltiple KMS11 (t(4;14)+). Se mantuvieron las células KMS11 (Horizon Discovery Ltd.) en medio RPMI1640 con FBS al 12,5 % y 50 U/ml de penicilina-estreptomicina. Para el tratamiento del compuesto del análisis, se preparó una única suspensión celular en Opti-MEM complementado con el complemento B-27 y N2 (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048) para ELISA y en medio de mantenimiento para el análisis de viabilidad de cellTiter Glo (CTG). Un día antes del tratamiento celular, se sembraron 1,250 células KMS11 en placas TC Greiner CellStar de 384 pocillos (Greiner #781086) al volumen final de 30 μ L/pocillo.

Se trataron las células con compuestos analizados a la concentración deseada durante 72 h. Se extrajo el lisado en bruto de histona con HCl 0,4M luego de la neutralización con fosfato de sodio 0,5M, dibásico (Na_2HPO_4), pH ~12,5. Se cargó

ES 3 023 540 T3

una cantidad equivalente de lisado de histona a una placa de gran unión Corning de 384 pocillos (Corning #3577, negra) para H3K36me2 y a una placa Nunc de gran unión Thermo de 384 pocillos (Thermo #460372, blanca) para H3 total.

Se lavaron las placas con unión de histona y se bloquearon con BSA al 5 %. Los anticuerpos primarios detectaron H3K36me2 y H3 total (H3K36me2 Abcam, #ab9049; señalización celular de H3 total, #4499L) y se reveló además con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP, por su sigla en inglés) y sustrato ECL. La abundancia de H3K36me2 y H3 total se midió mediante quimioluminiscencia en un lector de placas. Se controló la viabilidad celular en una placa sembrada con reactivo CellTiter-Glo (Promega # G7573).

Análisis celular ELISA de H3K36me2 en la estirpe CGTH-W-1

Se usó un análisis ELISA (ensayo de inmunoadsorción enzimática o enzoinmunoanálisis de adsorción) para evaluar la capacidad del posible compuesto de reducir el nivel de H3K36me2 en la estirpe celular del carcinoma de tiroides CGTH-W-1, que tiene una mutación de ganancia de función E1099K de NSD2. Se mantuvieron las células CGTH-W-1 (DSMZ) en medio RPMI1640 con FBS al 10 % y 50 U/ml de penicilina-estreptomicina. Para el tratamiento del compuesto del análisis, se preparó una única suspensión celular en Opti-MEM complementado con el complemento B-27 y N2 (Invitrogen 11058-021, 17504-044, 17502-048) para ELISA y en medio de mantenimiento para el análisis de viabilidad de cellTiter Glo (CTG). Un día antes del tratamiento celular, se sembraron 500 células CGTH-W-1 en placas TC Greiner CellStar de 384 pocillos (Greiner #781086) al volumen final de 30 μ L/pocillo.

Se trataron las células con compuestos analizados a la concentración deseada durante 72 h. Se extrajo el lisado en bruto de histona con HCl 0,4M luego de la neutralización con fosfato de sodio 0,5M, dibásico (Na_2HPO_4), pH ~12,5. Se cargó una cantidad equivalente de lisado de histona a una placa de gran unión Corning de 384 pocillos (Corning #3577, negra) para H3K36me2 y a una placa Nunc de gran unión Thermo de 384 pocillos (Thermo #460372, blanca) para H3 total como testigo de carga.

Se lavaron las placas con unión de histona y se bloquearon con BSA al 5 %. Los anticuerpos primarios detectaron H3K36me2 y H3 total (H3K36me2 Abcam, #ab9049; señalización celular de H3 total, #4499L) y se reveló además con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP, por su sigla en inglés) y sustrato ECL. La abundancia de H3K36me2 y H3 total se midió mediante quimioluminiscencia en un lector de placas. Se controló la viabilidad celular en una placa sembrada con reactivo CellTiter-Glo (Promega # G7573).

Se resumen en la Tabla 2 la actividad bioquímica de NSD2 y la actividad celular de H3K36me2 de los compuestos de la presente invención en formatos de análisis diferentes y en estirpes celulares.

Tabla 2

Ej. n.º		H3K36me2 FRET en KMS11-Par (μ M)	H3K36me2 ELISA en CGTH-W-1 (μ M)	H3K36me2 ELISA en KMS11-Par (μ M)	NSD2 Cl ₅₀ (μ M)
1	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	3,03	0,75	4,09	++
2	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	11,07	n/a	n/a	++
3	(3S,4R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-4-ol	n/a	8,25	33,3	++
4	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	4,12	n/a	n/a	++
5	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	6,46	1,77	n/a	++
6	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	10,0	n/a	n/a	++
7	(R)-4-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-2-clorobenzonitrilo	15,1	n/a	n/a	++
8	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	5,26	n/a	n/a	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 Cl ₅₀ (µM)
9	4-(5-((2S,3R)-3-amino-2-(metoximetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	9,90	n/a	n/a	++
10	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	7,63	n/a	n/a	++
11	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	11,2	n/a	n/a	++
12	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-clorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	12,2	n/a	n/a	++
13	4-(5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo	20,7	n/a	n/a	++
14	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
15	9-((5-(3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	18,7	n/a	n/a	++
16	(R)-9-((5-(5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
17	9-((5-(3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	154	n/a	n/a	+
18	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidina-4-carbonitrilo	n/a	n/a	n/a	+
19	(R)-1-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-7-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	3,90	n/a	n/a	++
20	(R)-9-((5-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	2,95	n/a	n/a	++
21	(R)-1-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	20,8	n/a	n/a	++
22	(R)-9-((5-(3-amino-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	0,214	n/a	n/a	+++
23	(R)-9-((5-(3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	0,160	n/a	n/a	+++
24	(R)-9-((5-(3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	0,451	n/a	n/a	+++
25	(R)-9-((5-(3-amino-3-(isopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	0,995	n/a	n/a	+++
26	(R)-9-((5-(3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(5-cloro-2-	0,248	n/a	0,375	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
	fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina				
27	(R)-9-((5-(3-amino-3- (metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3- clorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,501	n/a	n/a	+++
28	(R)-9-((5-(3-amino-3- (metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-cloro-4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	n/a	+++
29	(R)-9-((5-(3-amino-3- (metoximetil)piperidin-1-il)-2-(2,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,225	n/a	n/a	+++
30	(R)-9-((5-(3-amino-3- (ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,569	0,659	2,03	+++
31	(R)-9-((5-(3-amino-3- (ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3- fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H- purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+++
32	(R)-9-((5-(3-amino-3- (ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(3- fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H- purin-6-amina	0,270	0,196	0,728	+++
33	(R)-9-((5-(3-amino-3- (metoximetil)piperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,03	n/a	n/a	+++
34	(R)-9-((5-(3-amino-3- (isopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,03	n/a	n/a	+++
35	(R)-9-((5-(3-amino-3- (ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(3- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,610	n/a	n/a	+++
36	(R)-9-((5-(3-amino-3- (ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,416	n/a	n/a	++
37	(R)-9-((5-(3-amino-3- (isopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,614	n/a	1,40	++
38	(R)-9-((5-(3-amino-3- (metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,721	n/a	n/a	++
39	(R)-9-((5-(3-amino-3-((2,2,2- trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3- fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H- purin-6-amina	2,56	n/a	n/a	++
40	(R)-9-((5-(3-amino-3- (difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,770	n/a	n/a	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
41	(R)-9-((5-(3-amino-3- ((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2- (3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H- purin-6-amina	1,09		2,31	++
42	(R)-9-((5-(3-amino-3- ((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3- fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H- purin-6-amina	1,23	0,789	10,7	++
43	(R)-9-((5-(3-amino-3-((2,2,2- trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,24	n/a	n/a	++
44	(R)-9-((5-(3-amino-3- ((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,62	n/a	n/a	++
45	(R)-9-((5-(3-amino-3-((2,2,2- trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,705	n/a	n/a	++
46	(R)-1-((5-(3-amino-3- (metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	0,315	n/a	n/a	+++
47	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,18	0,377	1,54	++
48	(S)-1-((5-(3-amino-3-(tiazol-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	0,464	+++
49	(S)-1-((5-(3-amino-3-((1-metil-1H-pirazol- 3-il)metil)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	12,7	+++
50	(S)-1-((5-(3-amino-3-(piridin-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	0,895	+++
51	(S)-1-((5-(3-amino-3-(piridin-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	1,53	+++
52	(S)-9-((5-(3-amino-3-(oxazol-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,20	0,541	1,32	+++
53	(S)-9-((5-(3-amino-3-(tiazol-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,327	n/a	n/a	+++
54	(S)-9-((5-(3-amino-3-(piridin-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,450	n/a	0,780	+++
55	(S)-9-((5-(3-amino-3-((6-metilpiridin-2- il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-	n/a	n/a	0,910	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
	difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina				
56	(S)-9-((5-(3-amino-3-((1-metil-1H-pirazol- 3-il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	0,273	0,234	+++
57	(S)-1-((5-(3-amino-3-(tiazol-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	0,610	+++
58	Ácido (S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)acético	2,64	n/a	n/a	+++
59	(S)-2-(3-amino-1-(4-((4-amino-1H- imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N- dimetilacetamida	33,3	n/a	n/a	+++
60	9-((5-(3-amino-3-(2-metoxietil)piperidin- 1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)- 9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
61	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	1,42	0,643	n/a	++
62	(S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin- 9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)acetamida	n/a	n/a	n/a	++
63	(S)-1-((5-(3-amino-3-(oxazol-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	7,91	++
64	N-(4-(5-(3-amino-3-(2,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)piridin-2-il)fenil)-3- bromopropanamida	n/a	n/a	7,00	++
65	9-((5-((S)-3-amino-3-((R)-1-(piridin-2- il)etil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	1,13	++
66	2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)-N-metilacetamida	118	n/a	n/a	++
67	2-(3-amino-1-(4-((4-amino-7-cloro-1H- imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N- metilacetamida	4,25	n/a	n/a	++
68	2-(3-amino-1-(4-((4-amino-7-cloro-1H- imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N- dimetilacetamida	n/a	n/a	n/a	++
69	9-((5-(3-amino-3-((6-fluoropiridin-2- il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	1,15	++
70	(S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin- 9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilacetamida	9,44	n/a	n/a	++
71	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(4-	0,849	n/a	n/a	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
	difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina				
72	2-(3-amino-1-(4-((4-amino-1H- imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N- metilacetamida	250	n/a	n/a	++
73	(S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin- 9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)acetato de metilo	n/a	n/a	n/a	++
74	(S)-9-((5-(3-amino-3-(pirazin-2- ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	4,22	++
75	N-(4-(5-(3-amino-3-(2,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)piridin-2-il)bencil)-2- cloroacetamida	n/a	n/a	n/a	++
76	N-(4-(5-(3-amino-3-(2,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida	n/a	n/a	2,12	++
77	2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)acetanitrilo	n/a	n/a	n/a	+
78	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-N- metilpiperidina-3-carboxamida	n/a	0,012	0,078	+++
79	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3- il)piperidina-3-carboxilato de metilo	0,473	n/a	n/a	+++
80	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin- 3-il)-N,N-dimetilpiperidina-3-carboxamida	4,95	n/a	n/a	+++
81	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin- 3-il)piperidina-3-carboxilato	0,115	n/a	n/a	+++
82	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N- (tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-3- carboxamida	n/a	n/a	n/a	++
83	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin- 3-il)piperidina-3-carboxilato de tert-butilo	0,956	n/a	n/a	++
84	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona	n/a	n/a	n/a	++
85	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N- (tetrahidrofuran-3-il)piperidina-3- carboxamida	n/a	2,08	6,49	++
86	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)(piperidin-1-il)metanona	n/a	8,69	33,3	++
87	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3- il)piperidin-3-il)(2-metilpiperidin-1- il)metanona	n/a	1,60	6,42	++
88	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-	n/a	n/a	n/a	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 Cl ₅₀ (µM)
	il)piperidin-3-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona				
89	1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,3-dimetilbutan-1-ona	n/a	0,245	0,684	++
90	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)etan-1-ol	n/a	0,239	0,432	+++
91	9-((5-((R)-3-amino-3-((S)-fluoro(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,121	0,890	+++
92	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)etan-1-ol	n/a	2,11	4,89	+++
93	9-((5-((R)-3-amino-3-((S)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	1,39	3,21	3,97	++
94	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	3,04	1,09	1,20	++
95	9-((5-((R)-3-amino-3-((S)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	1,82	1,65	3,03	++
96	O-metil oxima de (E)-1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)etan-1-ona	2,40	n/a	n/a	++
97	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	1,50	1,16	1,24	++
98	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilpropan-1-ol	n/a	1,50	6,26	++
99	9-((5-(3-amino-3-((R)-1-etoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	21,0	++
100	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(ciclopentil)metanona	n/a	n/a	n/a	+++
101	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilbutan-1-ona	n/a	0,040	0,034	+++
102	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilbutan-1-ona	n/a	0,060	0,252	++
103	1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-ciclopropilpropan-1-ona	n/a	0,138	0,379	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
104	(R)-1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilpropan-1-ona	n/a	0,026	0,060	++
105	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(ciclobutil)metanona	n/a	0,067	0,140	++
106	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(3-metoxiciclopentil)metanona	n/a	0,501	1,43	++
107	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(1-metilciclopropil)metanona	n/a	0,446	3,02	++
108	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona	n/a	0,772	1,96	++
109	(R)-1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	n/a	2,092	2,729	++
110	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona	n/a	1,359	6,340	++
111	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona	n/a	n/a	n/a	+
112	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona	n/a	n/a	n/a	+
113	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,145	0,753	++
114	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,443	1,94	++
115	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2-metilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,088	0,927	+++
116	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,168	1,35	+++
117	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4,5-difluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,067	1,32	+++
118	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)-5-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
119	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,228	1,49	+++
120	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	+++
121	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,683	2,61	+++
122	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,496	1,83	+++
123	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-yl)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	1,49	7,85	+++
124	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,159	0,848	+++
125	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,775	3,95	+++
126	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4-dimetilfenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,469	1,11	+++
127	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,262	0,901	+++
128	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2,5-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,060	0,693	+++
129	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometil)-5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	+++
130	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-ciclohexilpiridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,321	3,52	+++
131	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,142	0,887	+++
132	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,264	1,23	+++
133	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,177	1,61	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
134	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,601	0,830	++
135	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-5-fluoro-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
136	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(1,6-dimetil-1H-indazol-5-yl)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	8,80	++
137	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
138	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,132	1,57	++
139	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,669	2,84	++
140	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(4-(difluorometil)-2-metilfenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
141	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	1,15	7,70	++
142	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropiridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
143	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-yl)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
144	4-(5-((R)-3-amino-3-((S)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-yl)-4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)piridin-2-yl)-2,5-difluorofenol	n/a	2,58	10,4	++
145	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-ciclohexilpiridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,990	8,11	++
146	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,723	5,04	++
147	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,044	2,49	++
148	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,671	2,16	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
149	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-5-fluoropiridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
150	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2,5-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,307	1,67	++
151	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,8415	4,19	++
152	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,0687	1,77	++
153	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,217	5,08	++
154	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	2,93	9,11	++
155	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	1,17	16,4	++
156	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,041	0,574	+++
157	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,385	1,31	+++
158	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,100	0,802	+++
159	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,140	1,13	+++
160	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,035	0,434	+++
161	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,073	0,502	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
162	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,086	0,440	+++
163	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,204	1,85	+++
164	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,130	1,06	+++
165	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,218	1,08	+++
166	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,432	8,51	+++
167	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,559	6,12	++
168	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,997	4,78	++
169	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,426	2,99	++
170	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,161	1,47	++
171	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,886	5,52	++
172	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	1,20	8,93	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
173	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	1,04	12,8	++
174	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	1,16	10,6	++
175	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol; o	n/a	0,534	11,3	++
176	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-yl)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-yl)piperidin-3-yl)-2,2-difluoroetan-1-ol	n/a	0,953	8,97	++
177	9-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	0,407	+++
178	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-metoxipiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,230	n/a	+++
179	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-yl)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,42	n/a	++
180	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5'-cloro-6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,459	5,49	++
181	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,56	1,98	++
182	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-ciclopropilpiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,0975	0,142	+++
183	9-((5-((R)-3-amino-3-(6-((S)-1-fluoroetil)piridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,159	0,455	++
184	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,592	n/a	++
185	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-yl)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
186	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,967	n/a	++
187	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-yl)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,383	0,815	++
188	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-yl)piperidin-1-yl)-2-(3-fluoro-	n/a	1,01	1,91	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
	4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina				
189	9-((5-(3-amino-3-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
190	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,258	0,687	+++
191	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,38	4,56	++
192	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,731	2,18	++
193	9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,876	1,85	++
194	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-cloro-5'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,805	3,28	++
195	6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)picolinamida	n/a	4,92	n/a	++
196	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,637	2,69	++
197	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
198	(R)-9-((5-(3-amino-3-(piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,0177	0,041	+++
199	(R)-9-((5-(3-amino-3-(3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	0,846	+++
200	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,18	0,33	+++
201	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,123	0,286	+++
202	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-etilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	0,264	+++
203	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	0,389	+++
204	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
205	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	0,632	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
206	(R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-fluoropiridin-4-ol	n/a	0,117	1,16	+++
207	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
208	6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)picolinonitrilo	n/a	2,78	n/a	++
209	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,324	n/a	+++
210	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
211	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,387	n/a	+++
212	9-((5-((R)-3-amino-3-(6-((R)-1-fluoroetil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,132	0,289	++
213	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,258	0,387	+++
214	6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-fluoropiridin-3-ol	n/a	0,444	2,426	++
215	1-(6-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
216	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,88	2,57	++
217	(R)-6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)piridin-2-ol	n/a	2,241	n/a	+++
218	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,1011	n/a	++
219	(R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-cloropiridin-4-ol	n/a	0,407	3,45	+++
220	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
221	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,269	1,29	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
222	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
223	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
224	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-fluoro-5'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,348	1,71	+++
225	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,96	n/a	++
226	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(fluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,0668	0,169	+++
227	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,133	0,302	++
228	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,611	n/a	++
229	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,97	7,49	++
230	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,65	9,98	++
231	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5'-fluoro-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	2,15	7,44	++
232	1-óxido de (R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-metilpiridine	n/a	1,47	7,65	++
233	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,341	1,1	+++
234	1-(6-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-cloropiridin-3-il)etan-1-ol	n/a	1,62	5,99	++
235	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,705	0,97	+++
236	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,39	6,30	++
237	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,825	2,02	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
238	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,588	1,341	+++
239	(R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-fluoropiridin-3-ol	n/a	0,353	1,54	+++
240	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5',6'-difluoro-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,821	5,93	++
241	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	1,19	4,08	++
242	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	2,714	8,19	++
243	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-4'-fluoro-5'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,541	2,44	+++
244	5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-ol	n/a	12,5	33,3	++
245	(S)-9-((5-(3-amino-3-(piridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	2,15	++
246	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	16,7	++
247	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	33,3	++
248	(S)-9-((5-(3-amino-3-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	2,88	++
249	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+++
250	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-etilpirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
251	(R)-9-((5-(3-amino-3-(2-etilpirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,440	1,52	++
252	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-etilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	7,25	++
253	9-((5-(3-amino-3-(piridazin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,357	n/a	++
254	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	1,54	++
255	9-((5-(3-amino-3-(pirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,232	n/a	++
256	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-etilpirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	n/a	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
257	(R)-9-((5-(3-amino-3-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,435	1,20	++
258	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-metilpirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,434	n/a	++
259	9-((5-(3-amino-3-(pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	3,54	++
260	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	1,52	++
261	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	0,235	+++
262	1-((5-(3-amino-3-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	1,33	++
263	1-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	4,17	++
264	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	9,63	++
265	1-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(azetidin-1-il)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	n/a	+
266	1-((5-(3-amino-3-(piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	0,436	+++
267	1-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclobutilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	1,91	++
268	1-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclobutilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	n/a	++
269	(S)-9-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	5,68	+++
270	1-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	15,3	++
271	9-((5-(3-amino-3-(piridin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	33,3	+
272	(S)-3-(3-amino-1-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona	n/a	1,746	10,5	+++
273	(R)-9-((5-(3-amino-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+++
274	(R)-9-((5-(3-amino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-	n/a	n/a	5,54	+++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 Cl ₅₀ (µM)
	fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina				
275	(R)-9-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol- 3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	n/a	+++
276	(R)-1-((5-(3-amino-3-(1-etil-1H-pirazol-3- il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4- il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	n/a	++
277	1-((5-(3-amino-3-(1-etil-1H-pirazol-3- il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4- il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	2,20	++
278	9-((5-(3-amino-3-(1-ciclopropil-1H- pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	0,475	+++
279	(R)-1-((5-(3-amino-3-(1-(difluorometil)- 1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	n/a	+++
280	1-((5-(3-amino-3-(1-ciclopropil-1H- pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4- fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H- imidazo[4,5-c]piridin-4-amina	n/a	n/a	1,49	+++
281	9-((5-(3-amino-3-(2-clorotiazol-4- il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4- il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,826	n/a	++
282	9-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-1,2,3- triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	1,53	n/a	++
283	(R)-9-((5-(3-amino-3-(2-metil-2H-1,2,3- triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	0,11	1,02	+++
284	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-metilisoxazol-3- il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin- 4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,1108	0,254	+++
285	(R)-2-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2- fluoroetan-1-ol	n/a	0,0437	0,885	+++
286	(R)-2-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)-6-(2,4,5- trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2- fluoroetan-1-ol	n/a	0,0059	0,655	+++
287	9-((5-(3-amino-3-(1,2- difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	n/a	++
288	9-((5-((R)-3-amino-3-((2R,6S)-6-metil- 1,4-dioxan-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	2,39	5,72	++
289	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1,4-dioxan-2- il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin- 4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	0,492	2,67	+++
290	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1,4-dioxan-2- il)piperidin-1-il)-2-(2,4,5-	n/a	0,421	0,954	++

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 Cl ₅₀ (µM)
	trifluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina				
291	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1,4-dioxan-2- il)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4,5- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	0,812	1,69	++
292	(R)-7-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6- (3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-oxa-1,7- diazaspiro[4.5]decan-2-ona	n/a	n/a	n/a	++
293	(S)-9-((5-(3-amino-3-(1,1-difluoroprop-1- en-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	1,3	3,21	++
294	9-((5-(3-amino-3-(2,2- difluorovinil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	9,44	++
295	9-((5-(3-amino-3-(1-fluoroetil)piperidin-1- il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4- il)metil)-9H-purin-6-amina	2,332	n/a	1,86	++
296	(R)-9-((5-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)-3- aminopiperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	0,336	n/a	1,41	++
297	9-((5-(3-amino-3- ((metiltio)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	2,354	n/a	n/a	++
298	9-((5-(3-amino-3- ((metilsulfonil)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	n/a	+
299	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)- 2,2,2-trifluoroetan-1-ol	n/a	1,155	9,83	++
300	9-((5-(3-amino-3-(1,2,2- trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4- difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	n/a	n/a	++
301	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9- il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3- (2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol	n/a	n/a	n/a	++
302	(3R,4R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H- purin-9-il)metil)-6-(3,4- difluorofenil)piridin-3-il)-3-(6-cloropiridin- 2-il)piperidin-4-ol	n/a	n/a	0,563	++
303	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2,2- trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	5,37	n/a	n/a	++
304	(S)-9-((5-(3-amino-3-etinilpiperidin-1-il)- 2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H- purin-6-amina	n/a	0,101	0,592	++
305	(R)-9-((5-(3-amino-3- (difluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4- metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6- amina	n/a	3,40	4,80	++

ES 3 023 540 T3

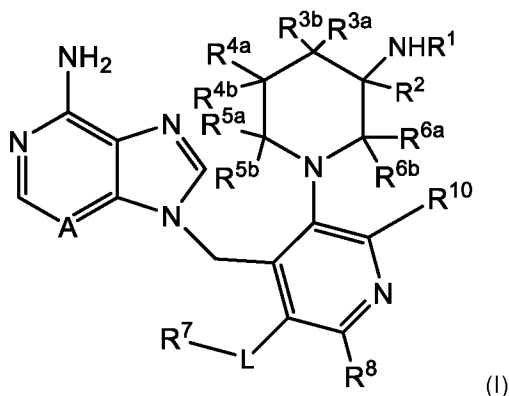
Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 Cl ₅₀ (µM)
306	9-((5-((3R,5R)-3-amino-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	6,46	n/a	++
307	9-((5-((3S,5S)-3-amino-3-(2,2-difluoroetil)-5-metilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+
308	9-((5-((3-amino-5-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	27,5	++
309	9-((5-((3R,5S)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
310	9-((5-((2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+
311	9-((5-((2S,3R)-3-amino-2-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
312	((2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)metanol	n/a	n/a	n/a	++
313	9-((5-((2S,3R)-3-amino-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	++
314	2-((2R,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)etan-1-ol	n/a	n/a	n/a	++
315	(2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N-metilpiperidina-2-carboxamida	n/a	n/a	n/a	+
316	(R)-1-((2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol	n/a	n/a	n/a	+
317	(2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida	n/a	n/a	n/a	+
318	(2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidina-2-carboxamida	n/a	n/a	n/a	+
319	(2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidina-2-carboxamida	n/a	n/a	n/a	+
320	2-((2R,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)acetamida	n/a	n/a	n/a	+

ES 3 023 540 T3

Ej. n.º		H3K36me2 FRET _{en} KMS11-Par (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} CGTH-W-1 (µM)	H3K36me2 ELISA _{en} KMS11-Par (µM)	NSD2 CI ₅₀ (µM)
321	9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-oxa-1,8-diazaspiro[5.5]undecan-8-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+
322	(S)-3-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilpropanamida	n/a	n/a	>33,70	++
323	9-((5-((2R,3R)-3-amino-2-fenilpiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina	n/a	n/a	n/a	+
324	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-ona	n/a	n/a	n/a	+
325	(R)-5-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-ona	n/a	n/a	n/a	+

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde:

A es N o CR⁹ en donde R⁹ es hidrógeno o halo;

L es un enlace o alquileo C₁₋₄;

R¹ es H; o

R¹ y R² junto con NH forman un heterociclilo de 5-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan de N, O y S como miembros del anillo; en donde dicho heterociclilo de 5-8 miembros se encuentra sustituido o no sustituido con un sustituyente oxo;

R² se selecciona del grupo que consiste en:

(i) hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquileo C₁₋₆, -hidroxihaloalquileo C₁₋₆, -alcoxiC₁₋₆alquileo C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆ alquileo C₁₋₆ o -cicloalcoxi C₃₋₈(alquilo C₁₋₆);

(ii) ciano; -cianoalquileo C₁₋₆; -alquiltio C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; -alqueno C₂₋₆; -haloalqueno C₂₋₆; -alquinilo C₂₋₆; -alquilo C₁₋₄ alquilo SO₂C₁₋₄; -alquilo C₁₋₄ SO₂alquilo C₁₋₄; -SO₂R⁸ o -C(alquilo C₁₋₄)=N-O(alquilo C₁₋₄);

(iii) -alquilcarboniloC₁₋₄; -(CR^aR^b)_p-C(=O)-OR¹⁰; o -C(=O)-(CR^aR^b)_qR¹¹; en donde R¹¹ es cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido de forma independiente con alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

(iv) -(CR^aR^b)_r-C(=O)-NR¹²R¹³ en donde R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹³ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆ o un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; o R¹² y R¹³ juntos forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; en donde dicho anillo heterociclilo de 5-6 miembros se encuentra sustituido o no sustituido con alquilo C₁₋₄;

(v) heterociclilalquilo C₀₋₆ de 5-6 miembros o heterociclil(haloalquilo C₁₋₄) de 5-6 miembros en donde cada uno de dichos radicales heterociclilo se encuentra sustituido o no sustituido con oxo; y

(vi) heteroarilalquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros o heteroaril(haloalquilo C₁₋₄) de 5-9 miembros, en donde cada uno de dichos radicales heteroarilo se encuentra sustituido o no sustituido con -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,

-hidroxialquileo C₁₋₄, -alcoxi C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, ciano, oxido, -aminocarbonilalquilo C₀₋₆, -alquilaminocarbonilo C₁₋₄alquilo C₀₋₆, -dialquilaminocarbonilo C₁₋₄alquiloC₀₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₇;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b} son de forma independiente hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo,

-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquileo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆alquileoC₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆ alquileo C₁₋₆, -hidroxihaloalquileo C₁₋₆, arilo, -C(=O)-OR¹⁴ o -(CR^aR^b)_s-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶; o

R^{3a} y R^{3b}, R^{4a} y R^{4b}, R^{5a} y R^{5b} o R^{6a} y R^{6b} forman un sustituyente oxo;

ES 3 023 540 T3

R⁷ es H, -alcoxi C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄; o heterociclilo de 3-8 miembros, que se encuentra sustituido o no sustituido con halo;

R⁸ es cicloalquilo C₃₋₈ (alquilo C₀₋₆); heterociclilalquilo C₀₋₆ de 4-6 miembros que comprende 1-3 heteroátomos que se seleccionan de N, O y S; arilo o heteroarilalquilo C₀₋₆ de 5-9 miembros que comprende 1-3 heteroátomos que se seleccionan de N, O y S; en donde R⁸ se encuentra sustituido o no sustituido con 1-3 R¹⁷;

R¹⁷ es halo, hidroxilo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆,

-NR^aC(=O)CR^C=C(R^C)₂ o -(CR^aR^b)_t-NR^a-C(=O)-R¹⁸;

R^a, R^b, R^C, R¹⁰, R¹⁴, R¹³ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es -alquilo C₁₋₄ o -haloalquilo C₁₋₄; y

p, q, r, s y t son independientemente 0-4.

2. El compuesto de la Fórmula (I) en la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde A es N.

3. El compuesto de la Fórmula (I) en la reivindicación 1 o 2, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable; en donde

R^{3a} es hidrógeno o halo; y R^{3b} es hidrógeno, halo, -hidroxilo, -alcoxi C₁₋₆ o ciano; o

R^{4a} es hidrógeno o halo; y R^{4b} es hidrógeno, halo, -alcoxi C₁₋₆alquilenos C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ o

-haloalquilo C₁₋₆; o

R^{5a} es hidrógeno y R^{5b} es hidrógeno o -alquilo C₁₋₆; o

R^{5a} y R^{5b} juntos forman un sustituyente oxo.

4. El compuesto de la Fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable; en donde:

R^{6a} es hidrógeno o halo;

R^{6b} es hidrógeno, -haloalcoxi C₁₋₆alquilenos C₁₋₆, -hidroxialquilenos C₁₋₆, -hidroxihaloalquilenos C₁₋₆, carboxilo, fenilo o -(CR^aR^b)_t-C(O)-NR¹⁵R¹⁶;

R^a, R^b, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄; y

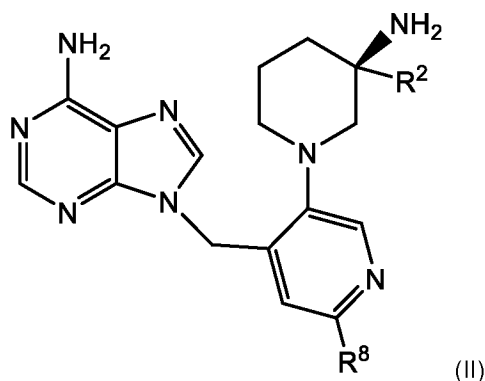
t es 0-1; o

R^{6a} y R^{6b} juntos forman un sustituyente oxo.

5. El compuesto de la Fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁷ es H, -alcoxi C₁₋₄ o halo.

6. El compuesto de la Fórmula (I) en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a}, R^{6b} y R⁷ son hidrógeno.

7. El compuesto de la Fórmula (I) en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula (II):



o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

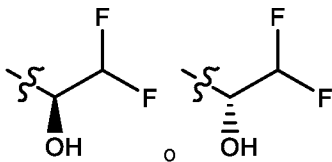
8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 es hidrógeno, -alquilo C_{1-6} ,

-haloalquilo C_{1-6} , -hidroxialquileo C_{1-6} , -hidroxihaloalquileo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} alquileo C_{1-6} ,

-haloalcoxi C_{1-6} alquileo C_{1-6} o -cicloalcoxi C_{3-8} (alquilo C_{1-6}).

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 es hidrógeno; 2,2-difluoroetilo; 2-metil-propan-1-olilo; etan-1-olilo; 2,2-difluoroetan-1-olilo; 2-fluoroetan-1-olilo; o 2,2,2-trifluoroetan-1-olilo.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 es



11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 es -alquilcarbonilo C_{1-4} ;

$-(CR^aR^b)_p-C(O)-OR^{10}$ en donde R^{10} es hidrógeno o -alquilo C_{1-4} ;

$-C(O)-(CR^aR^b)_q-R^{11}$ en donde R^{11} es cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con

-alquilo C_{1-6} o -alcoxi C_{1-6} ; o

$-(CR^aR^b)_r-C(O)-NR^{12}R^{13}$; en donde

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{13} es hidrógeno, -alquilo C_{1-6} o un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; o

R^{12} y R^{13} juntos forman un anillo heterociclilo de 5-6 miembros; en donde dicho anillo heterociclilo de 5-6 miembros se encuentra sustituido o no sustituido con -alquilo C_{1-4} ; y

R^a y R^b son independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-4} ; y

p, q y r son independientemente 0-2.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R^2 se selecciona del grupo:

ES 3 023 540 T3

piridin-2-ilo, (piridin-2-il)metilo o (piridin-2-il)etilo, en donde dicho piridin-2-ilo se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con 1-2 -alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo,

-hidroxialquileo C₁₋₄, ciano, -alcoxi C₁₋₄, -haloalcoxi C₁₋₄, halo o -cicloalquilo C₃₋₇;

tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilmetilo, oxazol-2-ilo, oxazol-2-ilmetilo, piridazin-3-ilo, piridazin-3-ilmetilo, pirazin-2-ilo, pirazin-2-ilmetilo, pirimidin-4-ilo, o pirimidin-4-ilmetilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con -alquilo C₁₋₄ o halo;

1H-pirazol-3-ilo, (1H-pirazol-3-il)metilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, (1,2,3-triazol-4-ilo), isoxazol-3-ilo, cada uno se encuentra sustituido o no sustituido independientemente con -alquilo C₁₋₄, halo o -cicloalquilo C₃₋₇;

1,4-dioxan-2-ilo;

piridin-2(1H)-onilo; y

piridin-1-oxido-2-ilo.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es ciclopropilo; ciclobutilo; ciclohexilo o azetidino.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo; 1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo; benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo; imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo o pirazolo[1,5-a]piridina-6-ilo.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es piridilo, sustituido o no sustituido con 1-2 halo, -alquilo C₁₋₆ o -alcoxi C₁₋₆; 1H-indazol-5-ilo sustituido o no sustituido con 1-2 halo o -alquilo C₁₋₆; o 1H-benzo[d]-imidazol-6-ilo sustituido o no sustituido con -alquilo C₁₋₆.

16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es fenilo sustituido con 1-3 R¹⁷;

R¹⁷ es halo, hidroxilo, ciano, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆,

-NR^dC(O)CR^d=C(R^d)₂ o -(CR^aR^b)_t-NR^d-C(O)-R¹⁸;

R^a, R^b y R^d son independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R¹⁸ es haloalquilo C₁₋₄; y

t es 0-1.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R⁸ es fenilo sustituido con 1-3 R¹⁷; y R¹⁷ es halo, hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ o -haloalcoxi C₁₋₆.

18. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde dicho compuesto se selecciona de un compuesto en la siguiente tabla, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Ej. No.	Nombre químico
1	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
2	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
3	(3S,4R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-4-ol
4	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
5	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
6	(R)-9-((5-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
7	(R)-4-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)-2-clorobenzonitrilo

ES 3 023 540 T3

Ej. No.	Nombre químico
8	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
9	4-(5-((2S,3R)-3-amino-2-(metoximetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo
10	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
11	(R)-9-((5-((3-aminopiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
12	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-clorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
13	4-(5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)-2-fluorobenzonitrilo
14	9-((5-((3S,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
15	9-((5-((3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
16	(R)-9-((5-((5-amino-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
17	9-((5-((3-amino-4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
18	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-4-carbonitrilo
19	(R)-1-((5-((3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-7-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
20	(R)-9-((5-((3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
21	(R)-1-((5-((3-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
22	(R)-9-((5-((3-amino-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
23	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
24	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
25	(R)-9-((5-((3-amino-3-(isopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
26	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
27	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-clorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
28	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
29	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
30	(R)-9-((5-((3-amino-3-(ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
31	(R)-9-((5-((3-amino-3-(ciclopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
32	(R)-9-((5-((3-amino-3-(ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
33	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
34	(R)-9-((5-((3-amino-3-(isopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
35	(R)-9-((5-((3-amino-3-(ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
36	(R)-9-((5-((3-amino-3-(ciclobutoximetil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
37	(R)-9-((5-((3-amino-3-(isopropoximetil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
38	(R)-9-((5-((3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
39	(R)-9-((5-((3-amino-3-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
40	(R)-9-((5-((3-amino-3-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
41	(R)-9-((5-((3-amino-3-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
42	(R)-9-((5-((3-amino-3-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
43	(R)-9-((5-((3-amino-3-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
44	(R)-9-((5-((3-amino-3-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina

ES 3 023 540 T3

<u>Ej. No.</u>	<u>Nombre químico</u>
45	(R)-9-((5-(3-amino-3-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
46	(R)-1-((5-(3-amino-3-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
47	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
48	(S)-1-((5-(3-amino-3-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
49	(S)-1-((5-(3-amino-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
50	(S)-1-((5-(3-amino-3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
51	(S)-1-((5-(3-amino-3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
52	(S)-9-((5-(3-amino-3-(oxazol-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
53	(S)-9-((5-(3-amino-3-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
54	(S)-9-((5-(3-amino-3-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
55	(S)-9-((5-(3-amino-3-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
56	(S)-9-((5-(3-amino-3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
57	(S)-1-((5-(3-amino-3-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
58	Ácido (S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)acético
59	(S)-2-(3-amino-1-(4-((4-amino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilacetamida
60	9-((5-(3-amino-3-(2-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
61	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
62	(S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)acetamida
63	(S)-1-((5-(3-amino-3-(oxazol-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
64	N-(4-(5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)fenil)-3-bromopropanamida
65	9-((5-((S)-3-amino-3-((R)-1-(piridin-2-il)etil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
66	2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N-metilacetamida
67	2-(3-amino-1-(4-((4-amino-7-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N-metilacetamida
68	2-(3-amino-1-(4-((4-amino-7-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilacetamida
69	9-((5-(3-amino-3-((6-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
70	(S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilacetamida
71	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
72	2-(3-amino-1-(4-((4-amino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N-metilacetamida
73	(S)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)acetato de metilo
74	(S)-9-((5-(3-amino-3-(pirazin-2-ilmetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina

ES 3 023 540 T3

<u>Ej. No.</u>	<u>Nombre químico</u>
75	N-(4-(5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)bencil)-2-cloroacetamida
76	N-(4-(5-(3-amino-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)fenil)acrilamida
77	2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)acetonitrilo
78	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)-N-metilpiperidina-3-carboxamida
79	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de metilo
80	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-3-carboxamida
81	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de isopropilo
82	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-carboxamida
83	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-carboxilato de terc-butilo
84	(R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona
85	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piperidin-3-carboxamida
86	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(piperidin-1-il)metanona
87	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(2-metilpiperidin-1-il)metanona
88	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona
89	1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,3-dimetilbutan-1-ona
90	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)etan-1-ol
91	9-((5-((R)-3-amino-3-((S)-fluoro(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
92	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)etan-1-ol
93	9-((5-((R)-3-amino-3-((S)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
94	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
95	9-((5-((R)-3-amino-3-((S)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
96	O-metil oxima de (E)-1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)etan-1-ona
97	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
98	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilpropan-1-ol
99	9-((5-(3-amino-3-((R)-1-etoxietil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
100	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(ciclopentil)metanona
101	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilbutan-1-ona
102	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilbutan-1-ona
103	1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-ciclopropilpropan-1-ona
104	(R)-1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-metilpropan-1-ona

ES 3 023 540 T3

<u>Ej. No.</u>	<u>Nombre químico</u>
105	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(ciclobutil)metanona
106	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(3-metoxiciclopentil)metanona
107	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(1-metilciclopropil)metanona
108	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona
109	(R)-1-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona
110	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(1-metil-1H-pirazol-3-il)metanona
111	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona
112	(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)(3-metiloxetan-3-il)metanona
113	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol;
114	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
115	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2-metilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
116	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
117	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4,5-difluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
118	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)-5-metoxipiridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
119	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
120	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
121	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
122	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
123	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
124	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
125	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
126	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4-dimetilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
127	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
128	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
129	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol

ES 3 023 540 T3

<u>Ej. No.</u>	<u>Nombre químico</u>
130	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-ciclohexilpiridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
131	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
132	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
133	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
134	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
135	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5-fluoro-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
136	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(1,6-dimetil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
137	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
138	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
139	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
140	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometil)-2-metilfenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
141	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
142	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropiridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
143	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(6-fluoro-1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
144	4-(5-((R)-3-amino-3-((S)-2,2-difluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)piridin-2-il)-2,5-difluorofenol
145	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-ciclohexilpiridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
146	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
147	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
148	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
149	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-5-fluoropiridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
150	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
151	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
152	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
153	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol

ES 3 023 540 T3

<u>Ei.</u> <u>No.</u>	<u>Nombre químico</u>
154	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3-(difluorometil)-2,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
155	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
156	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
157	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
158	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
159	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-fluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
160	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
161	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
162	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
163	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
164	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
165	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
166	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
167	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
168	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
169	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-cloro-4-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
170	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
171	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
172	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
173	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
174	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
175	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol; o
176	(R)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-5-il)piperidin-3-il)-2,2-difluoroetan-1-ol
177	9-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
178	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
179	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
180	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5'-cloro-6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
181	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
182	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-ciclopropilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
183	9-((5-((R)-3-amino-3-(6-((S)-1-fluoroetil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
184	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
185	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
186	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina

ES 3 023 540 T3

<u>Ej.</u> <u>No.</u>	<u>Nombre químico</u>
187	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
188	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
189	9-((5-(3-amino-3-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
190	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
191	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-cloro-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
192	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
193	9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
194	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-cloro-5'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
195	6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)picolinamida
196	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5'-fluoro-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
197	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
198	(R)-9-((5-(3-amino-3-(piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
199	(R)-9-((5-(3-amino-3-(3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
200	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
201	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
202	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-etilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
203	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
204	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
205	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
206	(R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-fluoropiridin-4-ol
207	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
208	6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)picolinonitrilo
209	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
210	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
211	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
212	9-((5-((R)-3-amino-3-(6-((R)-1-fluoroetil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
213	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
214	6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-fluoropiridin-3-ol
215	1-(6-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-fluoropiridin-3-il)etan-1-ol
216	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
217	(R)-6-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)piridin-2-ol
218	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
219	(R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-cloropiridin-4-ol
220	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina

ES 3 023 540 T3

Ej. No.	Nombre químico
221	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
222	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
223	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
224	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-fluoro-5'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
225	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
226	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(fluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
227	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
228	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
229	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-6'-metil-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
230	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloro-3-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
231	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5'-fluoro-6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
232	1-óxido de (R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-metilpiridina
233	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
234	1-(6-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-cloropiridin-3-il)etan-1-ol
235	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
236	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
237	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
238	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
239	(R)-2-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-6-fluoropiridin-3-ol
240	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-5',6'-difluoro-[2,3'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
241	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
242	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
243	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-4'-fluoro-5'-metoxi-[2,2'-bipiridin]-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
244	5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-5'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-6'-ol
245	(S)-9-((5-(3-amino-3-(piridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
246	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
247	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
248	(S)-9-((5-(3-amino-3-(3-fluoropiridin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
249	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridazin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
250	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-etilpirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
251	(R)-9-((5-(3-amino-3-(2-etilpirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
252	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-etilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina

ES 3 023 540 T3

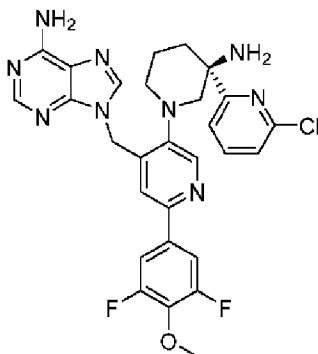
Ej. No.	Nombre químico
253	9-((5-(3-amino-3-(piridazin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
254	9-((5-(3-amino-3-(6-cloropirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
255	9-((5-(3-amino-3-(pirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
256	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-etilpirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
257	(R)-9-((5-(3-amino-3-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
258	(R)-9-((5-(3-amino-3-(6-metilpirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
259	9-((5-(3-amino-3-(pirazin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
260	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
261	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
262	1-((5-(3-amino-3-(6-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
263	1-((5-(3-amino-3-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
264	(R)-1-((5-(3-amino-3-(6-(difluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
265	1-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(azetidin-1-il)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
266	1-((5-(3-amino-3-(piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
267	1-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclobutilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
268	1-((5-(3-amino-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-ciclobutilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
269	(S)-9-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
270	1-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
271	9-((5-(3-amino-3-(piridin-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
272	(S)-3-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona
273	(R)-9-((5-(3-amino-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazo1-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
274	(R)-9-((5-(3-amino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
275	(R)-9-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
276	(R)-1-((5-(3-amino-3-(1-etil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-ciclopropilpiridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
277	1-((5-(3-amino-3-(1-etil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
278	9-((5-(3-amino-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
279	(R)-1-((5-(3-amino-3-(1-(difluorometil)-1H-pirazo1-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
280	1-((5-(3-amino-3-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina
281	9-((5-(3-amino-3-(2-clorotiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
282	9-((5-(3-amino-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
283	(R)-9-((5-(3-amino-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina

ES 3 023 540 T3

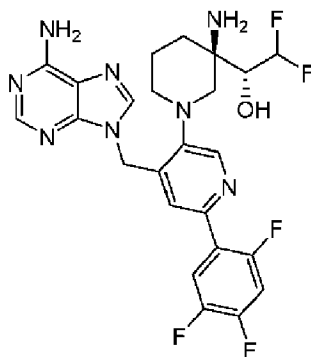
Ei. No.	Nombre químico
284	(R)-9-((5-(3-amino-3-(5-metilisoxazol-3-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
285	(R)-2-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-fluoroetan-1-ol
286	(R)-2-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2-fluoroetan-1-ol
287	9-((5-(3-amino-3-(1,2-difluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
288	9-((5-((R)-3-amino-3-((2R,6S)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
289	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1,4-dioxan-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
290	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1,4-dioxan-2-il)piperidin-1-il)-2-(2,4,5-trifluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
291	9-((5-((R)-3-amino-3-((R)-1,4-dioxan-2-il)piperidin-1-il)-2-(2-(difluorometil)-4,5-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
292	(R)-7-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-oxa-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona
293	(S)-9-((5-(3-amino-3-(1,1-difluoroprop-1-en-2-il)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
294	9-((5-(3-amino-3-(2,2-difluorovinil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
295	9-((5-(3-amino-3-(1-fluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
296	(R)-9-((5-(3-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-aminopiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
297	9-((5-(3-amino-3-(metiltio)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
298	9-((5-(3-amino-3-(metilsulfonil)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
299	(S)-1-((R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol
300	9-((5-(3-amino-3-(1,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
301	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ol
302	(3R,4R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ol
303	(S)-9-((5-(3-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
304	(S)-9-((5-(3-amino-3-etinilpiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
305	(R)-9-((5-(3-amino-3-(difluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
306	9-((5-((3R,5R)-3-amino-5-(fluorometil)piperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
307	9-((5-((3S,5S)-3-amino-3-(2,2-difluoroetil)-5-metilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
308	9-((5-(3-amino-5-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
309	9-((5-((3R,5S)-3-amino-5-fluoropiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
310	9-((5-((2S,5R)-5-amino-2-metilpiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
311	9-((5-((2S,3R)-3-amino-2-((difluorometoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
312	((2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)metanol
313	9-((5-((2S,3R)-3-amino-2-((2,2-difluoroetoxi)metil)piperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
314	2-((2R,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)etan-1-ol
315	(2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N-metilpiperidina-2-carboxamida
316	(R)-1-((2S,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

<u>Ej. No.</u>	<u>Nombre químico</u>
317	(2S,3R) -3-amino-1- (4- ((6-amino-9H-purin-9-il) metil) -6- (3, 4-difluorofenil) piridin-3-il) -N, N-dimetilpiperidina-2-carboxamida
318	(2S,3R) -3-amino-1- (4- ((6-amino-9H-purin-9-il) metil) -6- (3, 4-difluorofenil) piridin-3-il) piperidina-2-carboxamida
319	(2S,3R) -3-amino-1- (4- ((6-amino-9H-purin-9-il) metil) -6- (3, 4-difluorofenil) piridin-3-il) piperidina-2-carboxamida
320	2-((2R,3R)-3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-il)acetamida
321	9-((2-(3,4-difluorofenil)-5-(4-oxa-1,8-diazaespiro[5.5]undecan-8-il)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
322	(S)-3-(3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-3-il)-N,N-dimetilpropanamida
323	9-((5-((2R,3R)-3-amino-2-fenilpiperidin-1-il)-2-(3,4-difluorofenil)piridin-4-il)metil)-9H-purin-6-amina
324	3-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-ona
325	(R)-5-amino-1-(4-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)piperidin-2-ona

19. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que dicho compuesto tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

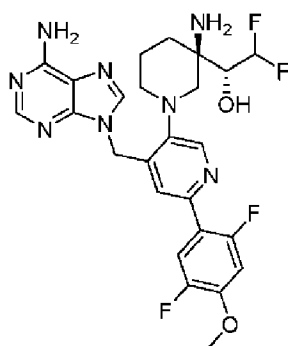


20. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

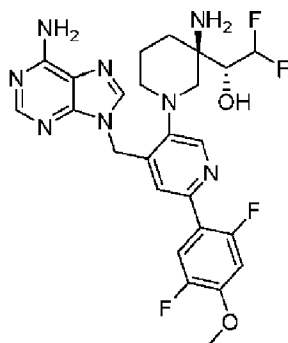


21. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

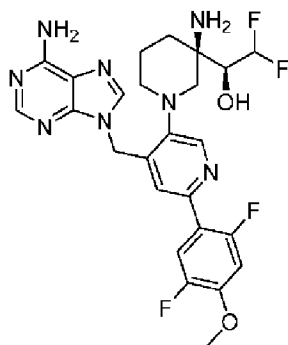
ES 3 023 540 T3



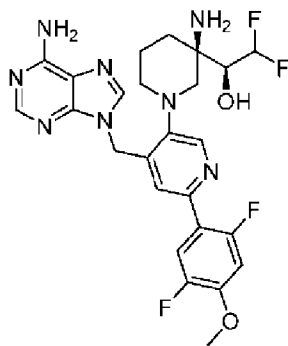
22. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



23. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto tiene la siguiente fórmula o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



24. El compuesto según la reivindicación 1 o un enantiómero, una mezcla enantiomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



ES 3 023 540 T3

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 23 o 24 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para su uso en el tratamiento una enfermedad o afección mediada por la proteína nuclear 2 que contiene el dominio SET (NSD2), se selecciona de tumores sólidos, leucemia, mieloma, linfoma e hipertensión.
28. El compuesto según la reivindicación 27, en donde dicha enfermedad o afección mediada por NSD2 es cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de piel, cáncer de ovario, cánceres gástricos, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, carcinoma broncopulmonar, carcinoma hepatocelular, cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas, tumores de la vaina nerviosa, osteosarcoma, mieloma múltiple, neuroblastoma, leucemia, linfoma no hodgkiniano o hipertensión arterial pulmonar.
29. El compuesto según la reivindicación 27, en donde dicha enfermedad es mieloma.
30. El compuesto para su uso según la reivindicación 27, en donde dicha enfermedad o afección es mieloma múltiple.
31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NSD2 seleccionada de leucemia linfoblástica aguda, carcinoma de células escamosas de la piel o linfoma de células del manto.