

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 151**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11781868 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2630134**

54 Título: **Derivados de 2-piridina como moduladores del receptor Smoothened**

30 Prioridad:

20.10.2010 US 405101 P

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

17.08.2015

73 Titular/es:

**PFIZER INC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**NAIR, SAJIV KRISHNAN y
PLANKEN, SIMON PAUL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 543 151 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-piridina como moduladores del receptor *Smoothened*

Campo de la invención

5 Las realizaciones que se desvelan en el presente documento se refieren a nuevos derivados de piridina que son útiles en terapia, en particular para tratar enfermedades o afecciones mediadas por Smo, incluyendo el tratamiento de crecimiento celular anómalo, tal como cáncer, en mamíferos. Realizaciones adicionales se refieren a tales compuestos para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anómalo en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes

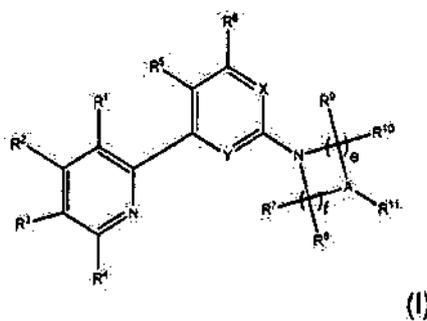
10 Las proteínas *Hedgehog* (Hh) son morfógenos secretados que están implicados en numerosos procesos biológicos durante el desarrollo embrionario. Postnatalmente, Hh desempeña papeles importantes en la homeostasis de tejidos y la señalización aberrante de Hh está asociada a trastornos del desarrollo y diversos tipos de cáncer. En la superficie celular, se piensa que la señal de Hh se transmite por la proteína *Patched* de 12 dominios de transmembrana (Ptc) (Hooper y Scott, Cell 59: 75 1-65 (1989); Nakano y col., Nature 341: 508-13 (1989)) y el receptor *Smoothened* (Smo) de tipo acoplado a proteína G (Alcedo y col., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel y Tngham, Nature 382: 547-551 (1996)). Las evidencias tanto genéticas como bioquímicas apoyan un modelo de receptor en el que Ptc y Smo son parte de un complejo receptor de múltiples componentes (Chen y Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Mango y col., Nature 384: 176-9 (1996); Stone y col., Nature 384:129-34 (1996)). Tras la unión de Hh a Ptc, se alivia el efecto inhibitorio normal de Ptc sobre Smo, permitiendo que Smo transduzca la señal de Hh a través de la membrana plasmática. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que Ptc controla la actividad de Smo aún tiene que aclararse.

La cascada de señalización iniciada por Smo da como resultado la activación de los factores de transcripción Gli que se translocan en el núcleo donde controlan la transcripción de los genes diana. Se ha mostrado que Gli influye en la transcripción de los inhibidores de la ruta de Hh tales como Ptc e Hip I en un bucle de retroalimentación negativa que indica que se requiere un estricto control de la actividad de la ruta de Hh para una diferenciación celular y formación de órganos apropiadas. La activación sin control de la ruta de señalización de Hh está asociada a tumores malignos, en particular los del cerebro, y el músculo así como a angiogénesis. Una explicación para esto es que se ha mostrado que la ruta de Hh regula la proliferación celular en adultos por activación de los genes implicados en el desarrollo del ciclo celular tales como la ciclina D que está implicada en la transición G1-S. Además, *Sonic Hedgehog* (SHh), un ortólogo de Hh, bloquea la detención del ciclo celular mediada por p21, un inhibidor de ciclina dependiente de quinasas. La señalización de Hh está implicada además en cáncer por inducción de los componentes de la ruta de EGFR (EGF, Her2) implicada en la proliferación así como los componentes de las rutas de PDGF (PDGFa) y VEGF implicadas en la angiogénesis. Se han identificado mutaciones con pérdida de función en el gen Ptc en pacientes con el síndrome de nevus de células basales (BCNS), una enfermedad hereditaria caracterizada por múltiples carcinomas de células basales (BCC). Las mutaciones disfuncionales del gen Ptc también se han asociado con un gran porcentaje de tumores esporádicos de carcinoma de células basales (Chidambaram y col., Cancer Research 56: 4599- 601 (1996); Gailani y col., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn y col., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson y col., Science 272: 1668-71 (1996); Uden y col., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking y col., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Se piensa que la pérdida de la función de Ptc produce una señalización sin control de Smo en el carcinoma de células basales. De forma análoga, se han identificado mutaciones activantes de Smo en tumores esporádicos de BCC (Xie y col., Nature 391: 90-2 (1998)), lo que enfatiza el papel de Smo como subunidad de señalización en el complejo receptor de SHh. Se han investigado diversos inhibidores de la señalización de *Hedgehog* tales como Ciclopamina, un alcaloide natural que se ha mostrado que detiene el ciclo celular en G0-G1 e induce la apoptosis en SCLC. Se cree que la ciclopamina inhibe el Smo por unión a su conjunto heptahelicoidal. Se ha mostrado que la forskolina inhibe la ruta de Hh corriente abajo de Smo por activación de la proteína quinasa A (PKA) que mantiene inactivos los factores de transcripción Gli. A pesar de los avances con estos y otros compuestos, existe la necesidad de inhibidores potentes para la ruta de señalización de *Hedgehog*.

Sumario

50 Cada una de las realizaciones descrita posteriormente se puede combinar con cualquier otra realización descrita en el presente documento no inconsistente con la realización con la que se combina. Además, cada una de las realizaciones descritas en el presente documento incluye dentro de su alcance sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Por lo tanto, la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos que se describen en el presente documento.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I),



en la que:

A se selecciona entre N y C-R¹³;

X e Y se seleccionan independientemente entre N y C-R¹², con la condición de que al menos uno de X e Y es N;
 5 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros);

R⁵ se selecciona entre halo, alquilo C₁-C₁₀, y -CF₃;

cada R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros); o cada R⁷ y R⁸, o R⁹ y R¹⁰, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo carbonilo; o cada R⁷ y R⁹, o R⁸ y R¹⁰, se pueden combinar para formar un anillo de 5 o 6 miembros cuando dicho R⁷ y dicho R⁹, o dicho R⁸ y dicho R¹⁰, son cada uno -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀).

R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AOR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)OR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴; o R¹¹ y R¹³, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo heterociclilo de 3-12 miembros que está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en los que cada uno de los grupos de dicho cicloalquilo C₃-C₁₀, dicho heterociclilo de 3-12 miembros, dicho arilo C₆-C₁₀, y dicho heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

cada R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CR²⁴R²⁵)_nhalo, -(CR²⁴R²⁵)_nCF₃, -(CR²⁴R²⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_nOR¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_nCN, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂R¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR²⁴R²⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR²⁴R²⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en los que cada uno de los grupos de dicho cicloalquilo C₃-C₁₀, dicho heterociclilo de 3-12 miembros, dicho arilo C₆-C₁₀, y dicho heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁸;

cada R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CH₂)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CH₂)_n(heteroarilo de 5-12 miembros);

e es 1 o 2;

f es 1 o 2; y

cada n se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n(\text{alquilo C}_1\text{-C}_{10})$, y $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{16}$.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, $-\text{CF}_3$, y -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$).

- 5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{halo}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{CN}$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n(\text{alquilo C}_1\text{-C}_{10})$, y $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OR}^{16}$.

10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, $-\text{CF}_3$, y -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$).

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que e es 2 y f es 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es halo.

- 15 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es N; Y es C-R^{12} ; y R^{12} se selecciona entre hidrógeno, -halo, -CN, $-\text{CF}_3$, y -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$).

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es C-R^{12} ; Y es N; y R^{12} se selecciona entre hidrógeno, -halo, -CN, $-\text{CF}_3$, y -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$).

20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es N e Y es N.

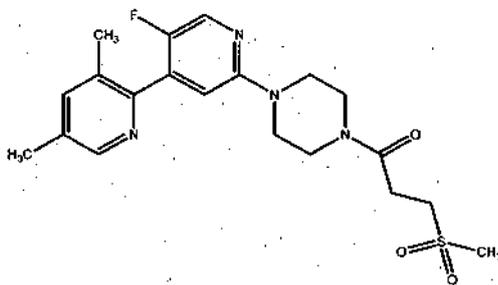
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{11} se selecciona entre $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{C(O)R}^A$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^A\text{C(O)R}^B$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S(O)}_2\text{R}^A$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S(O)}_2\text{NR}^A\text{R}^B$, y $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^A\text{S(O)}_2\text{R}^B$.

25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{11} se selecciona entre $-\text{C(O)R}^A$ y $-\text{S(O)}_2\text{R}^A$.

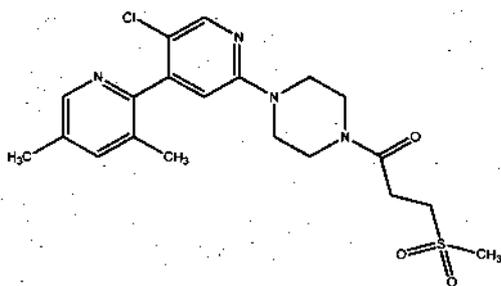
Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^5 es F o Cl; R^{11} es C(O)R^A ; y R^A es $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$.

- 30 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es C-R¹³.

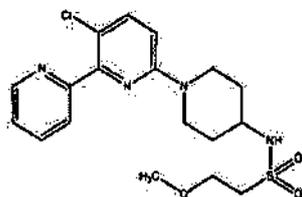
- 5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹³ es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ se selecciona entre -NR^AC(O)R^B y -NR^AS(O)₂R^B.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ es NR^AS(O)₂R^B.

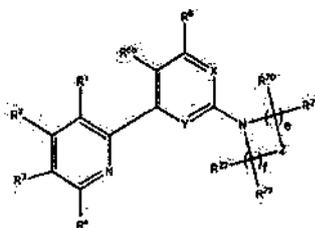
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^A es hidrógeno y R^B es F o Cl.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II),



(II)

en la que:

- 20 X e Y se seleccionan independientemente entre N y C-R¹², con la condición de que al menos uno de X e Y es N;
 Z se selecciona entre NR^{11b} y CR¹³NR¹⁴R^{11b};
 R¹, R², R³, R⁴, R^{5b}, R⁶, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquinilo C₂-
 C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -
 25 (CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros);

5 cada R^{20} , R^{21} , R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-(CR^{14}R^{15})_n$ halo, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CN, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CF₃, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C₁-C₁₀), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alqueno C₂-C₆), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquino C₂-C₆), $-(CR^{14}R^{15})_n$ NR¹⁶R¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_n$ OR¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_n$ C(O)R¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_n$ C(O)OR¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_n$ S(O)R¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_n$ S(O)₂R¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_n$ S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (cicloalquilo C₃-C₁₀), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (heterociclilo de 3-12 miembros), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (arilo C₆-C₁₀), y $-(CR^{14}R^{15})_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros); o cada R^{20} y R^{21} , o R^{22} y R^{23} , junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo carbonilo; o cada R^{20} y R^{22} , o R^{21} y R^{23} , se pueden combinar para formar un anillo de 5 o 6 miembros cuando dicho R^{20} y dicho R^{22} , o dicho R^{21} y dicho R^{23} , son cada uno $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C₁-C₁₀).

10 R^{11b} se selecciona entre C(O)R^A y S(O)₂R^A;
 R^A se selecciona entre $-(CR^{14}R^{15})_n$ CF₃, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C₁-C₁₀), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alqueno C₂-C₆), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquino C₂-C₆), $-(CR^{14}R^{15})_n$ NR¹⁶R¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ NR¹⁶OR¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ NR¹⁶C(O)R¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ NR¹⁶C(O)OR¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (cicloalquilo C₃-C₁₀), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (heterociclilo de 3-12 miembros), $-(CR^{14}R^{15})_n$ (arilo C₆-C₁₀), y $-(CR^{14}R^{15})_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros), $-(CR^{14}R^{15})_m$ halo, $-(CR^{14}R^{15})_m$ CN, $-(CR^{14}R^{15})_m$ OR¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_m$ C(O)R¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_m$ C(O)OR¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_m$ S(O)R¹⁶, $-(CR^{14}R^{15})_m$ S(O)₂R¹⁶, y $-(CR^{14}R^{15})_m$ S(O)₂NR¹⁶R¹⁷, en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀, dicho heterociclilo de 3-12 miembros, dicho arilo C₆-C₁₀, y dicho heteroarilo de 5-12 miembros están sustituidos cada uno con uno o más grupos R^{14} .

20 cada R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-(CR^{24}R^{25})_n$ halo, $-(CR^{24}R^{25})_n$ CF₃, $-(CR^{24}R^{25})_n$ alquilo C₁-C₁₀, $-(CR^{24}R^{25})_n$ alqueno C₂-C₆, $-(CR^{24}R^{25})_n$ alquino C₂-C₆, $-(CR^{24}R^{25})_n$ OR¹⁸, $-(CR^{24}R^{25})_n$ NR¹⁸R¹⁹, $-(CR^{24}R^{25})_n$ CN, $-(CR^{24}R^{25})_n$ S(O)₂R¹⁸, $-(CR^{24}R^{25})_n$ S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, $-(CR^{24}R^{25})_n$ cicloalquilo C₃-C₁₀, $-(CR^{24}R^{25})_n$ heterociclilo de 3-12 miembros, $-(CR^{24}R^{25})_n$ arilo C₆-C₁₀, y $-(CR^{24}R^{25})_n$ heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R^{18} ;

25 cada R^{18} , R^{19} , R^{24} y R^{25} se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-(CH_2)_n$ (alquilo C₁-C₁₀), $-(CH_2)_n$ (cicloalquilo C₃-C₁₀), $-(CH_2)_n$ (heterociclilo de 3-12 miembros), $-(CH_2)_n$ (arilo C₆-C₁₀), y $-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros);

e es 2;

f es 2;

30 cada n se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; y

cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, y 6; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $-(CR^{14}R^{15})_n$ halo, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CN, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CF₃, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C₁-C₁₀), y $-(CR^{14}R^{15})_n$ OR¹⁶.

35 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y $-(alquilo C_1-C_{10})$.

40 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R^{20} , R^{21} , R^{22} , y R^{23} se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-(CR^{14}R^{15})_n$ halo, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CN, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CF₃, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C₁-C₁₀), y $-(CR^{14}R^{15})_n$ OR¹⁶.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada R^{20} , R^{21} , R^{22} , y R^{23} se selecciona independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y $-(alquilo C_1-C_{10})$.

45 Otras realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, $-(CR^{14}R^{15})_n$ halo, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CN, $-(CR^{14}R^{15})_n$ CF₃, $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C₁-C₁₀), y $-(CR^{14}R^{15})_n$ OR¹⁶.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y $-(alquilo C_1-C_{10})$.

50 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, bromo, cloro, y flúor.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es N; Y es C-R¹²; y R^{12} se selecciona entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y $-(alquilo C_1-C_{10})$.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es C-R¹²; Y es N; y R^{12} se selecciona entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y $-(alquilo C_1-C_{10})$.

55 Otras realizaciones más se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es N e Y es N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es CR¹³NR¹⁴R^{11b}.

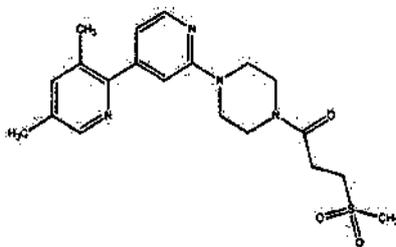
Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹³ se selecciona entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

- 5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Z es NR^{11b}.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, cloro, y flúor; R^{11b} es S(O)₂R^A; R^A se selecciona entre -
 10 (CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_mOR¹⁶, y -(CR¹⁴R¹⁵)_mC(O)R¹⁶; y R¹⁶ se selecciona entre hidrógeno, -CF₃, y
 alquilo C₁-C₁₀.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{5b} se selecciona entre hidrógeno, cloro, y flúor; R^{11b} es C(O)R^A; y R^A es -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_mOR¹⁶, y -(CR¹⁴R¹⁵)_mC(O)R¹⁶, y -(CR¹⁴R¹⁵)_mS(O)₂R¹⁶.

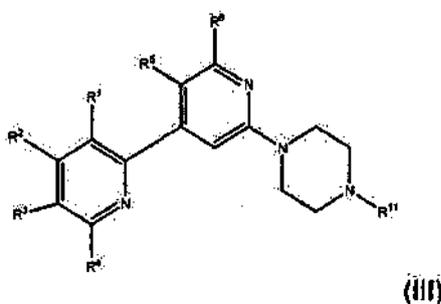
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) es:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvelan compuestos de fórmula (III),



en la que:

- 20 R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -
 25 (CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12
 miembros);

R⁵ se selecciona entre halo, alquilo C₁-C₁₀, y -CF₃;

- R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, (alquilo C₁-C₁₀), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AOR^B, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)OR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR^A, -
 30 (CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -
 (CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos
 35 cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido
 con uno o más grupos R¹⁴; o R¹¹ y R¹³, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para
 formar un grupo heterociclilo de 3-12 miembros que está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -
 (CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -

(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

cada R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CR²⁴R²⁵)_nhalo, -(CR²⁴R²⁵)_nCF₃, -(CR²⁴R²⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_nOR¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_nCN, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂R¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR²⁴R²⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR²⁴R²⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁸;

cada R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CH₂)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CH₂)_n(heteroarilo de 5-12 miembros); y

cada n se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es halo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ se selecciona entre -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, y -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B.

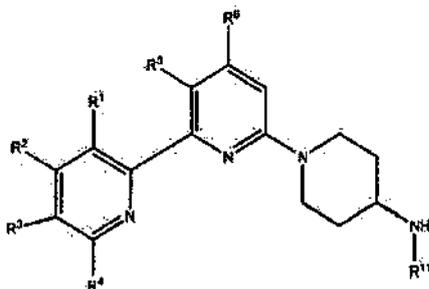
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ se selecciona entre -C(O)R^A y -S(O)₂R^A.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ es C(O)R^A.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^A es -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁵.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es F o Cl; R¹¹ es C(O)R^A; y R^A es -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶.

También se desvelan compuestos de fórmula (IV),



(IV)

en la que:

R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12

miembros);

R⁵ se selecciona entre halo, alquilo C₁-C₁₀, y -CF₃;

R¹¹ se selecciona entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AOR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)OR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁴, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴; o R¹¹ y R¹³, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo heterociclilo de 3-12 miembros que está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀) y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;

cada R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CR²⁴R²⁵)_nhalo, -(CR²⁴R²⁵)_nCF₃, -(CR²⁴R²⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(alqueno C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_n(alquino C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_nOR¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_nCN, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂R¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂R¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR²⁴R²⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR²⁴R²⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁸;

cada R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ y R²⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno, -(CH₂)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CH₂)_n(heteroarilo de 5-12 miembros); y

cada n se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; o

30 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

35 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es halo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ se selecciona entre -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, y -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B.

40 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹¹ es -S(O)₂R^A.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es Cl y R¹¹ es -S(O)₂R^A.

45 Realizaciones adicionales de la invención, o desveladas en el presente documento, se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un mamífero, en el que dicho crecimiento celular anómalo es cáncer.

50 También se desvelan compuestos para su uso en procedimientos para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo. En algunas realizaciones, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer. En algunas realizaciones, dicho cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer meduloblastoma, cáncer de hígado, rabdomiosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga,

cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco del encéfalo y adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunas realizaciones, compuesto se selecciona entre:

- 5 N-[1-(5'-cloro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-5-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(3,5'-dicloro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5,5'-dicloro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
- 10 N-[1-(3,5,5'-tricloro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-{1-[5'-cloro-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-2'-il]piperidin-4-il}metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(3-cloro-3'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
- 15 N-[1-(5,5'-dicloro-3-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 6-[4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]nicotinonitrilo;
 8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-3-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
 8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona;
- 20 5'-cloro-3-metil-2'-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 2'-(4-acetilpiperazin-1-il)-5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridina;
 4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de metilo;
 2-[4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-oxoetanol;
 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)pirimidina;
- 25 N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-metoxipropanamida;
 5'-cloro-2'-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina;
 5'-cloro-2'-[4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina;
 1-[5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 N-(1-(5'-cloro-3-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
- 30 [1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]carbamato de metilo;
 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina;
 N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]acetamida;
 4-[5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo;
- 35 5'-cloro-2'-{4-[(2-metoxietoxi)metil]piperidin-1-il}-3-metil-2,4'-bipiridina;
 5'-cloro-2'-[4-(isobutoxipiperidin-1-il)-3-metil-2,4'-bipiridina];
 4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de etilo;
 2-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]oxi]-N-propilacetamida;
 2-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]oxi]-N,N-dietilacetamida;
- 40 N-terc-butil-2-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]oxi]acetamida;
 5'-cloro-2'-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina;
 5'-cloro-2'-[4-(isobutirilpiperazin-1-il)-3-metil-2,4'-bipiridina];
 N-[1-(5-cloro-4-piridin-2-ilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 2'-[4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-il]-5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridina;
- 45 4-[4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol;
 N-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metil]metanosulfonamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil]piperidin-4-amina;
 N-{1-[4-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanosulfonamida;
 5'-cloro-3-metil-2'-[4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il]-2,4'-bipiridina;
- 50 N-(1-(5'-cloro-3-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-il)-3-hidroxi-3-metilbutanamida
 3-cloro-6-[4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il]-2,2'-bipiridina;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(1-piridin-2-ilciclopropil)piperidina-4-carboxamida;
 N-(1-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)piridin-2-amina;
- 55 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(5-metoxipirazin-2-il)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]piperidina-4-carboxamida;
- 60 5'-cloro-2'-[4-[[3-[(ciclopropilmetil)sulfonil]azetidín-1-il]carbonil]piperidin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(1-hidroxiciclobutil)metil]piperidina-4-carboxamida;
 5'-cloro-2'-[4-[[3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]carbonil]piperidin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina;

- 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]-N-metilazetidina-3-carboxamida;
 5 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)piperidina-4-carboxamida;
 10 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)etil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[[4-(ciclopropilmetil)-5-oxomorfolin-2-il]metil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-4-carboxamida;
 15 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(2-metoxibencil)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]piperidina-4-carboxamida;
 6-(4-{[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]carbonil}piperazin-1-il)piridazin-3-ol;
 20 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(9-metil-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-4-il)piperidina-4-carboxamida;
 [(2S)-1-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]carbonil]piperidin-2-il]metanol;
 1-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]carbonil]-2-(hidroximetil)piperidin-3-ol;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]piperidina-4-carboxamida;
 25 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-4-carboxamida;
 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidina-4-carboxamida;
 4-[4-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol;
 1-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 5-cloro-2-{4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il}-4-piridin-2-ilpirimidina;
 30 5'-cloro-3-metil-2'-[4-[3-(metilsulfonil)propanoil]piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol;
 N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonil)propanamida;
 N-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metil]-2-(metilsulfonil)etanamina;
 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-[4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il]pirimidina;
 35 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-[4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 3-cloro-6-[4-[3-(metilsulfonil)propanoil]piperazin-1-il]-2,2'-bipiridina;
 2'-(4-acetilpiperazin-1-il)-5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina;
 4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de metilo;
 2-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-oxoetanol;
 40 4-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol;
 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 2-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-N,N-dimetil-2-oxoetanamina;
 3-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-3-oxopropan-1-ol;
 1-[(1R,5S)-8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona;
 45 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5,5'-dicloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 5'-cloro-2'-[4-[(2-metoxietil)sulfonil]piperazin-1-il]-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina;
 2-[[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]sulfonil]etanol;
 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-[4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 50 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-hidroxiacetamida;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-(dimetilamino)acetamida;
 N-[1-(5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-[4-[3-(metilsulfonil)propanoil]piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 N-[1-(3-cloro-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 55 1-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-[5-cloro-4-(5-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(3-bromo-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]jetanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonil)propanamida;
 60 N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-metoxietanosulfonamida;
 N-[(3-endo)-8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-5-ciano-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]ciclopropanosulfonamida;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]ciclopropanosulfonamida;
 65 1N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonil)propanamida;
 N-(1-(3-cloro-[2,2'-bipiridin]-6-il)piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida;

- N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-3-hidroxiopropanamida;
 N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-3-hidroxi-3-metilbutanamida;
 N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]jetanosulfonamida;
 N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]ciclopropanosulfonamida;
 5 15'-cloro-3,5-dimetil-2'-[4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il]-2,4'-bipiridina;
 N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-metoxiacetamida;
 3-cloro-6-[4-[(2-metoxietil)sulfonyl]piperazin-1-il]-2,2'-bipiridina;
 2-[4-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]sulfonyl]etanol;
 N-(1-(5'-cloro-3'-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il)metanosulfonamida;
 10 N-(1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)propanamida;
 N-[1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-hidroxiacetamida;
 1-[4-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
 1-[4-(5'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
 N-[1-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 15 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonyl)propanamida;
 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-N2,N2-dimetilglicinamida;
 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-hidroxi-3-metilbutanamida;
 1-[4-(3-cloro-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
 1-[4-(3-cloro-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
 20 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-hidroxijetanosulfonamida;
 2-[4-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]sulfonyl]etanol;
 1-[4-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona;
 1-[4-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]sulfonyl]-2-metilpropan-2-ol;
 N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonamida;
 25 N-[1-(3-cloro-5'-fluoro-3'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida;
 2'-[4-[(2-metoxietil)sulfonyl]piperazin-1-il]-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina;
 1-[4-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etanona; y
 1-[4-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)etanona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Definiciones

La expresión "alquilo C₁-C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo monovalente saturado que contienen de uno a diez átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados.

- Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃-C₁₀" se refiere a anillos carbocíclicos mono, bicíclicos o tricíclicos condensados o con puente que contienen de tres a diez átomos de carbono, (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, norbornilo, adamantanilo, etc.); pudiendo contener opcionalmente dichos anillos 1 o 2 dobles enlaces. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo espiránicos, que incluyen sistemas de múltiples anillos unidos mediante un átomo individual.

- Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico", como se usan en el presente documento, se refieren a un sistema de anillos alifático que tiene de tres a doce miembros. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico", tanto saturados como parcialmente insaturados, también se refieren a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico", también incluyen anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

- La expresión "alqueno C₂-C₆", usada sola o como parte de un resto mayor, incluye cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de dos a seis átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. La expresión "alquino C₂-C₆", usada sola o como parte de un resto mayor, incluye cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de dos a diez átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

- El término "halo" se usa en el presente documento de forma intercambiable con el término "halógeno", que representa F, Cl, Br, o I. Los grupos halo referentes son F, Cl, y Br.

- El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternarizada de cualquier nitrógeno básico. Además, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituable de un anillo heterocíclico. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NOR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

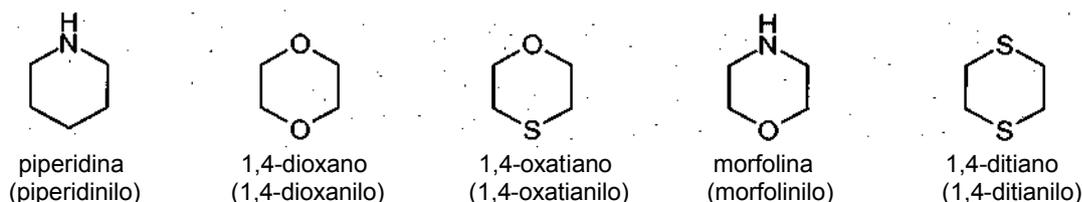
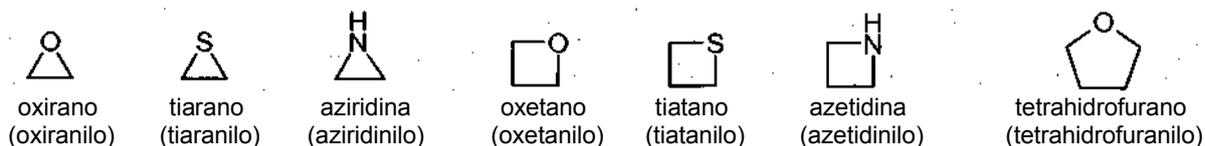
La expresión "arilo C₆-C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo. Los términos "Ph" y "fenilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo -C₆H₅. El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CH₂C₆H₅. La

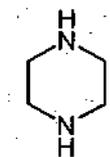
expresión "arilo C₆-C₁₀" también incluye sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Algunos ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del alcance de la expresión "arilo C₆-C₁₀", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tal como en un indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de unión está en el anillo aromático. La expresión "arilo C₆-C₁₀" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

La expresión "heteroarilo de 5-12 miembros", usada sola o como parte de un resto mayor, tal como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a un grupo heterocíclico aromático que tiene un total de 5 a 12 átomos en su anillo, y que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre O, S y N, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

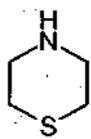
También se incluye dentro del alcance de la expresión "heteroarilo de 5-12 miembros", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo heteroatómico está condensado con uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en el que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Algunos ejemplos incluyen tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[3,4-d]pirimidinilo.

La expresión "heterociclijo de 3-12 miembros" (también conocida como heterociclo, o heteroalíclico) se refiere a un grupo de anillo no aromático, monocíclico, bicíclico, tricíclico o espirocíclico que tiene un total de 3 a 12 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 átomos del anillo son heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y en el que el átomo de S puede estar opcionalmente oxidado con uno o dos átomos de oxígeno, siendo C los átomos restantes del anillo, con la condición de que tal sistema de anillos no puede contener dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. El anillo heterocíclico también puede estar sustituido con un grupo oxo (=O) en cualquier átomo de C disponible. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Además, tales grupos pueden estar unidos al resto de los compuestos de las realizaciones que se desvelan en el presente documento a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si fuera posible. Además, el anillo heterocíclico también puede estar benzocondensado, en el que el punto de unión está en el anillo heterocíclico. Algunos ejemplos de grupos heterociclijo saturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:

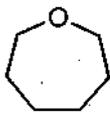




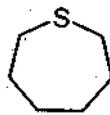
piperazina
(piperazinilo)



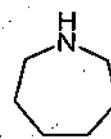
1,4-azatiano
(1,4-azatianilo)



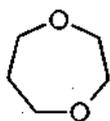
oxepano
(oxepanilo)



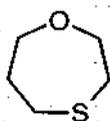
tiepano
(tiepanilo)



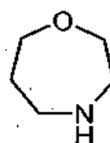
azepano
(azepanilo)



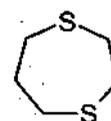
5 1,4-dioxepano
(1,4-dioxepanilo)



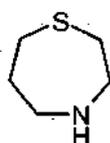
1,4-oxatiepano
(1,4-oxatiepanilo)



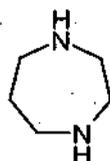
1,4-oxaazepano
(1,4-oxaazepanilo)



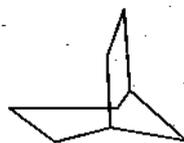
1,4-ditiepano
(1,4-ditiepanilo)



1,4-tieazepano
(1,4-tieazepanilo)



1,4-diazepano
(1,4-diazepanilo)

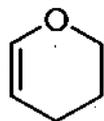


biciclo [3.2.1]octano

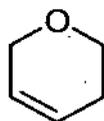


biciclo[2.2.1]heptano

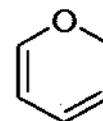
10 Algunos ejemplos de grupos heterociclilo parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:



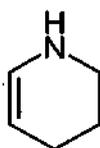
3,4-dihidro-2H-pirano
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



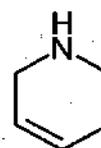
5,6-dihidro-2H-pirano
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano
(2H-piranilo)

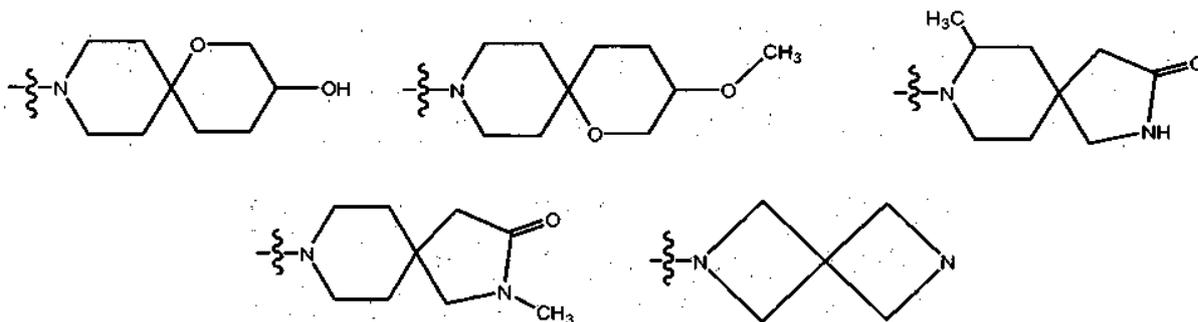


15 1,2,3,4-tetrahidropiridina
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

20 La expresión "heterociclilo de 3-12 miembros" o el término "heterociclo", como se ha indicado anteriormente, también incluyen restos espirocíclicos que contienen al menos un heteroátomo en uno o más de los anillos espirocíclicos (también conocidos como "heteroespirocíclico" o "anillo heteroespirocíclico"). Tales restos heteroespirocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier posición del anillo, incluyendo la sustitución del heteroátomo o heteroátomos del anillo o anillos espirocíclicos. Algunos ejemplos de restos espirocíclicos incluyen, pero no se limitan a:



El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el desarrollo de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se acaba de definir "tratar".

Como se usa en el presente documento, una cantidad "eficaz" se refiere a una cantidad de sustancia, agente, compuesto, o composición que es una cantidad suficiente para dar como resultado la disminución de la gravedad de los síntomas de una enfermedad, el aumento de la frecuencia y la duración de los períodos sin síntomas de una enfermedad, o la prevención del deterioro o la discapacidad debidos al padecimiento de la enfermedad - en forma de una dosis individual o de acuerdo con un régimen de múltiples dosis, solo o junto con otros agentes o sustancias. El experto habitual en la materia debería ser capaz de determinar tales cantidades basándose en factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto, y la composición o vía de administración particular seleccionada. El sujeto puede ser un ser humano o un mamífero no humano (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden inferior).

Las realizaciones que se desvelan en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula I o la fórmula II, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de las realizaciones que se desvelan en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitarse a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos que se describen en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de las presentes realizaciones. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones que se desvelan en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, e incluso pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones que se desvelan en el presente documento se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos que se desvelan en los Esquemas y/o en los Ejemplos y las Preparaciones posteriores, por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo sin marcar isotópicamente.

Algunas realizaciones también se refieren a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente son las que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como, pero sin limitarse a, las sales de cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis(2 hidroxí-3-naftoato)].

Realizaciones adicionales se refieren a sales de adición de base de los compuestos que se describen en el presente documento. Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento que tienen naturaleza ácida son las que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, las obtenidas a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina), y alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos que se describen en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos descritos en el presente documento son las que forman sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos que se describen en el presente documento que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Los compuestos de las realizaciones que se describen en el presente documento incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, los isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de los compuestos que se describen en el presente documento (por ejemplo, los enantiómeros R y S), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros. Aunque se incluyen todos los estereoisómeros dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente mención, el experto en la materia reconocerá que pueden ser preferentes estereoisómeros particulares.

En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma de enol e imina y la forma de ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de las mismas. La totalidad de tales formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de las presentes realizaciones. Los tautómeros existen en forma de mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, predomina habitualmente un tautómero. Incluso en el caso de que se pueda describir un tautómero, las presentes realizaciones incluyen todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Las presentes realizaciones también incluyen atropisómeros de los compuestos que se describen en el presente documento. Los atropisómeros se refieren a compuestos que se pueden separar en isómeros rotacionalmente restringidos.

Otras realizaciones se refieren a procedimientos para preparar compuestos intermedios que son útiles para preparar los compuestos que se describen en el presente documento.

Como se ha indicado anteriormente, algunas realizaciones también se refieren a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido adecuadas incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos no limitantes de sales de bases adecuadas incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los expertos en la materia conocen los procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en el presente documento.

Los compuestos que se describen en el presente documento también pueden existir en forma solvatada y sin solvatar. Por lo tanto, algunas realizaciones se refieren a los hidratos y solvatos de los compuestos que se describen en el presente documento.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto que se describe en el presente documento y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol.

Los compuestos que se describen en el presente documento que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando

- 5 los isómeros estructurales se pueden interconvertir mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en los compuestos descritos en presente documento que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o la denominada tautomería de valencia en los compuestos que contienen un resto aromático. Un mismo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.
- 10 Se incluyen dentro del alcance de las presentes realizaciones todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos que se describen en el presente documento, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácido o de base en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.
- 15 Los isómeros cis/trans se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.
- Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).
- 20 Alternativamente, el racemato (o el precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en que un compuesto descrito en el presente documento contenga un resto ácido o básico, una base o un ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertirse uno o los dos diastereoisómeros en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por un experto en la materia.
- La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un mamífero, en el que dicho crecimiento celular anómalo es cáncer.
- 25 También se desvelan compuestos para su uso en procedimientos para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero. Realizaciones adicionales se refieren a un procedimiento para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo.
- En otras realizaciones, el crecimiento celular anómalo es cáncer.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.
- 35 40 Realizaciones adicionales se refieren a compuestos para su uso en procedimientos para tratar tumores sólidos cancerígenos en un mamífero. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de un tumor sólido de cáncer en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido cancerígeno.
- 45 En otras realizaciones, el tumor sólido cancerígeno es de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, pancreático, ovario, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular, o vejiga.
- Otras realizaciones se refieren a compuestos para su uso en procedimientos para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprenden administrar a dicho mamífero un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo junto con un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos.
- 50 Más realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprenden una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55

Realizaciones adicionales se refieren a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo. En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, que incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una realización, el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido cancerígeno. En una realización preferente el tumor sólido es cáncer de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, pancreático, ovario, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular, y vejiga.

En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero no se limita a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Algunas realizaciones se refieren a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo junto con un agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos.

Realizaciones adicionales se refieren a una composición farmacéutica para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, que incluye, pero no se limita a, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, que incluye, pero no se limita a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Otras realizaciones se refieren a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo junto con otro agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos. Algunas realizaciones contemplan una composición farmacéutica para tratar crecimiento celular anómalo en las que la composición incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato del mismo, que es eficaz en el tratamiento de crecimiento celular anómalo, y otro agente antitumoral seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos de intercalación, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas, y antiandrógenos.

Otras realizaciones más se refieren a compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno asociado con angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco del mismo, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno junto con uno o más agentes antitumorales enumerados anteriormente. Tales trastornos incluyen tumores

cancerígenos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de histoplasmosis ocular presunta, y neovascularización retiniana debida a retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de tumor maligno, hipercalcemia de tumores metastásicos en el hueso, y osteoporosis inducida por tratamiento de glucocorticoides; reestenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas que incluyen las asociadas con patógenos microbianos seleccionados entre adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis*, y grupo A de *Streptococcus*.

Algunas realizaciones se refieren a compuestos para su uso en un procedimiento (y a una composición farmacéutica) para tratar crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato del mismo, junto con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señal (por ejemplo, que inhiben los medios mediante los que las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales de crecimiento, diferenciación, y supervivencia celular se comunican con la célula), y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades son eficaces conjuntamente en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

Se pueden usar agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de la matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de la matriz), e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), junto con un compuesto descrito en el presente documento en los procedimientos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento. Algunos ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), y Arcoxia (etoricoxib). Algunos ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de la matriz útiles se describen en el documento de Patente WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento de Patente WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), el documento de Solicitud de Patente Europea N° 97304971.1 (presentado el 8 de julio de 1997), el documento de Solicitud de Patente Europea N° 99308617.2 (presentado el 29 de octubre de 1999), el documento de Patente WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento de Patente WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento de Patente WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento de Patente WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento de Patente WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento de Patente WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), el documento de Publicación de Patente Europea 606.046 (publicado el 13 de julio de 1994), el documento de Publicación de Patente Europea 931.788 (publicado el 28 de julio de 1999), el documento de Patente WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento de Patente WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento de Patente WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento de Patente WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), el documento de Solicitud Internacional PCT N° PCT/IB98/01113 (presentado el 21 de julio de 1998), el documento de Solicitud de Patente Europea N° 99302232.1 (presentado el 25 de marzo de 1999), el documento de Solicitud de Patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentado el 3 de junio de 1999), el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/148.464 (presentado el 12 de agosto de 1999), el documento de Patente de Estados Unidos 5.863.949 (publicado el 26 de enero de 1999), el documento de Patente de Estados Unidos 5.861.510 (publicado el 19 de enero de 1999), y el documento de Publicación de Patente Europea 780.386 (publicado el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferentes son los que tienen poca o ninguna actividad de inhibición de MMP-1. Son más preferentes los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las demás metaloproteinasas de la matriz (es decir MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles junto con los compuestos que se describen en el presente documento son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los siguientes compuestos:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;
 hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidina-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-pirano-4-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;
 hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-pirano-4-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-pirano-3-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico;
 hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furano-3-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos.

También se pueden combinar inhibidores de VEGF, por ejemplo, SU-11248, SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.), con un compuesto descrito en el presente documento. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en el documento de Patente WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), el documento de Solicitud Internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentado el 3 de mayo de 1999), en el documento de Patente WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), el documento de Patente WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), el documento de Patente de Estados Unidos 5.834.504 (publicado el 10 de noviembre de 1998), el documento de Patente WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), el documento de Patente de Estados Unidos 5.883.113 (publicado el 16 de marzo de 1999), el documento de Patente de Estados Unidos 5.886.020 (publicado el 23 de marzo de 1999), el documento de Patente de Estados Unidos 5.792.783 (publicado el 11 de agosto de 1998), el documento de Patente de Estados Unidos N° US 6.653.308 (publicado el 25 de noviembre de 2003), el documento de Patente WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), el documento de Patente WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), el documento de Patente WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), el documento de Patente WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), el documento de Patente WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento de Patente WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999), y el documento de Patente WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); Avastin, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Se pueden administrar inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), junto con un compuesto descrito en el presente documento. Tales inhibidores de erbB2 incluyen Herceptin, 2C4, y pertuzumab. Tales inhibidores de erbB2 incluyen los que se describen en el documento de Patente WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento de Patente WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento de Patente WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento de Patente WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento de Patente WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), el documento de Patente WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), el documento de Patente de Estados Unidos 5.587.458 (publicado el 24 de diciembre de 1996), y el documento de Patente de Estados Unidos 5.877.305 (publicado el 2 de marzo de 1999), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Algunos inhibidores del receptor ErbB2 útiles en las realizaciones que se describen en el presente documento también se describen en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117.341, presentado el 27 de enero de 1999, y en el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/117,346, presentado el 27 de enero de 1999, los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros inhibidores del receptor erbB2 incluyen TAK-165 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

También se ha mostrado que otros compuestos diversos, tales como derivados de estireno, poseen propiedades inhibitorias de tirosina quinasa, y algunos de los inhibidores de tirosina quinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2. Más recientemente, cinco documentos de publicación de patente Europea, en concreto el documento de Patente EP 0 566 226 A1 (publicado el 20 de octubre de 1993), el documento de Patente EP 0 602 851 A1 (publicado el 22 de junio de 1994), el documento de Patente EP 0 635 507 A1 (publicado el 25 de enero de 1995), el documento de Patente EP 0 635 498 A1 (publicado el 25 de enero de 1995), y el documento de Patente EP 0 520 722 A1 (publicado el 30 de diciembre de 1992), se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular derivados de quinazolina, que poseen propiedades anticancerígenas que resultan de sus propiedades inhibitorias de tirosina quinasa. Además, el documento de Solicitud de Patente Mundial WO 92/20642 (publicado el 26 de noviembre de 1992), se refiere a ciertos compuestos de arilo y heteroarilo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles en la inhibición de proliferación celular anómala. Los documentos de Solicitud de Patente Mundial WO96/16960 (publicado el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicado el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicado el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), y WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles para el mismo fin. Otros documentos de solicitud de patente que se refieren a compuestos anticancerígenos son el documento de Solicitud de Patente Mundial WO00/44728 (publicado el 3 de agosto de 2000), el documento de Patente EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000), y el documento de Patente WO01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001), todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar con los compuestos que se describen en el presente documento incluyen inhibidores de la enzima proteína farnesil transferasa e inhibidores de la tirosina quinasa receptora PDGFR, incluyendo los compuestos que se desvelan y reivindican en los siguientes documentos de Solicitud de Patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentado el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentado el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentado el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentado el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentado el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentado el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentado el 26 de agosto de 1999); y los compuestos que se desvelan y reivindican en los siguientes documentos de Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos: 60/168207 (presentado el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentado el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentado el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentado el

30 de noviembre de 1999), y 60/200834 (presentado el 1 de mayo de 2000).

La presente invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antitumoral, un agente anticancerígeno, o un agente útil en el tratamiento de crecimiento celular anómalo o cáncer.

5 Un compuesto descrito el presente documento también se puede usar con otros agentes útiles en el tratamiento de crecimiento celular anómalo o cáncer, que incluyen, pero no se limitan a, agentes capaces de potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral, tales como anticuerpos frente a CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la proteína farnesil transferasa, por ejemplo los inhibidores de la proteína farnesil transferasa que se describen en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", véase anteriormente. Algunos anticuerpos específicos frente a CTLA4 que se pueden usar en las presentes realizaciones incluyen los que se describen en el que el documento de Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentado el 23 de diciembre de 1998) que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

15 Un compuesto descrito en el presente documento se puede aplicar como terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales distintas, por ejemplo las seleccionadas entre, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinósido de citosina e hidroxiurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes que se desvelan en el documento de Solicitud de Patente Europea N° 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; 20 inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxil-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

25 Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar solos o junto con uno o más de una diversidad de agentes anticancerígenos o agentes de cuidados de apoyo. Por ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar con agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en a camptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirubicina (Elevance), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan) bevacizumab (Avastin), mesilato de imatinib (Gleevec), Erbitux, gefitinib (Iressa), y las combinaciones de los mismos. Algunas realizaciones también contemplan el uso de los compuestos descritos en el presente documento junto con terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), citrato de tamoxifeno (Nolvadex), Trelstar, y las combinaciones de los mismos. Además, algunas realizaciones proporcionan un compuesto descrito el presente documento solo o junto con uno o más productos de cuidado de apoyo, por ejemplo, un producto seleccionado entre el grupo que consiste 30 en Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o las combinaciones de los mismos. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

35 Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden usar con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales derivados de plantas, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos, interferones, y/o modificadores de la respuesta biológica. A este respecto, la siguiente es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos que se describen en el presente documento.

45 Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocouona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida, y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o satrplatino.

50 Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o junto con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitudina, arabinósido de citosina, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes que se desvelan en el documento de Solicitud de Patente Europea N° 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico.

55 Los antibióticos incluyen, pero no se limitan a: aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebeccamicina, estimalamero, estreptozocina, valrubicina o zinostatina.

- Algunos agentes de terapia hormonal incluyen, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara), o antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y las combinaciones de los mismos.
- Algunas sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel.
- Algunos agentes citotóxicos que inhiben la topoisomerasa incluyen uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en aclarrubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirarrubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, y topotecán, y las combinaciones de los mismos.
- Los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros muchos agentes de potenciación inmunitaria. Algunos interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Otros agentes incluyen PF3512676, filgrastim, lentinano, sizofilano, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileukina, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinano, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, tecleukina, timalasina, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge.
- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación, de las células de los tejidos para hacer que tengan actividad antitumoral. Tales agentes incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo, o ubenimex.
- Otros agentes anticancerígenos incluyen alitretinoína, ampligén, atrasentán bexaroteno, bortezomib, Bosentán, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazona, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, TLK-286, Velcade, Tarceva, o tretinoína.
- Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtide, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ukraina y Vitaxin.
- Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, u oxaliplatino.
- Los derivados de camptotecina incluyen, pero no se limitan a, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina, y topotecán.
- Algunos inhibidores de tirosina quinasa incluyen, por ejemplo, Iressa y SU5416.
- Algunos anticuerpos incluyen, por ejemplo, Herceptin, Erbitux, Avastin, y Rituximab.
- Algunos interferones incluyen, por ejemplo, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1.
- Los modificadores de la respuesta biológica incluyen agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación, de las células de los tejidos para hacer que tengan actividad antitumoral. Tales agentes incluyen, por ejemplo, krestina, lentinano, sizofirano, picibanilo, o ubenimex.
- Otros agentes antitumorales incluyen, por ejemplo, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazona, hidroxycarbamida, pentostatina, y tretinoína.
- "Crecimiento celular anómalo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan por expresión de tirosina quinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otros trastornos proliferativos en las que se produce una activación aberrante de tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que prolifera mediante tirosina quinasa receptora; (4) cualquier tumor que prolifera mediante activación aberrante de serina/treonina quinasa; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de serina/treonina quinasa.
- Los compuestos que se describen en el presente documento son potentes inhibidores de Smo, y por lo tanto se adaptan todos a su uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, anticancerígenos), antitumorales

(por ejemplo, eficaces frente a tumores sólidos), y antiangiogénicos (por ejemplo, detienen o previenen la proliferación de vasos sanguíneos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos que se describen en el presente documento son útiles en la prevención y el tratamiento de una diversidad de trastornos proliferativos humanos tales como tumores malignos y benignos del hígado, riñón, vejiga, mama, gástricos, ovario, colorrectales, próstata, pancreáticos, pulmón, vulvares, tiroides, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, cabeza y cuello, y otras afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH). Además, se espera que un compuesto descrito el presente documento pueda poseer actividad frente a una diversidad de leucemias y linfomas malignos.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, gástrico, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, ginecológico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, células escamosas, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, cerebro, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En otra realización, el cáncer se selecciona entre un tumor sólido, tal como, pero no limitado a, mama, pulmón, colon, cerebro (por ejemplo, glioblastoma), próstata, estómago, pancreático, ovárico, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular, y vejiga.

Los procedimientos que se describen en el presente documento incluyen el uso de moléculas pequeñas que inhiben Smo, en la regulación de la reparación y/o el rendimiento funcional de una amplia diversidad de células, tejidos y órganos, incluyendo células, tejidos, y órganos normales, así como aquellas que tienen el fenotipo de pérdida de función de Ptc, ganancia de función de *hedgehog*, o ganancia de función de *smoothened*. Por ejemplo, el procedimiento objeto tiene aplicaciones terapéuticas y cosméticas que varían de la regulación de tejidos neuronales, formación y reparación de hueso y cartílago, regulación de la espermatogénesis, regulación del músculo liso, regulación de pulmón, hígado y otros órganos que surgen del intestino primitivo, regulación de la función hematopoyética, regulación del crecimiento de piel y cabello, etc. Además, los procedimientos objeto se pueden realizar en células que se proporcionan en cultivo (*in vitro*), o en células de un animal completo (*in vivo*). Véanse, por ejemplo, los documentos de Publicación PCT WO 95/18856 y WO 96/17924.

Algunas realizaciones también se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones se refieren a una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto de fórmula I o fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de fórmula I o fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferentemente de 1 mg a 250 mg, más preferentemente de 10 mg a 100 mg.

Las presentes realizaciones también incluyen composiciones de liberación sostenida.

La administración de los compuestos que se describen en el presente documento (en lo sucesivo en el presente documento el "compuesto o compuestos activos") se puede efectuar mediante cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), y administración tópica y rectal.

El compuesto activo se puede aplicar como terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas entre, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes que se desvelan en el documento de Solicitud de Patente Europea N° 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos de intercalación, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex® (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Tal tratamiento conjunto se puede conseguir por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral en forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de una pomada o crema o para administración rectal en forma del supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto descrito en el presente documento como principio activo. Además, puede incluir otros agentes, vehículos, adyuvantes, etc. medicinales o farmacéuticos.

Algunas formas de administración parenteral a modo de ejemplo incluyen soluciones y suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea.

Algunos vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De ese modo, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para los fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina duras y blandas rellenas. Los materiales preferentes para las mismas incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral del compuesto activo en las mismas, se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulgentes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o las combinaciones de los mismos.

Descripción detallada

Los ejemplos y las preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y muestran a modo de ejemplo los compuestos que se describen en el presente documento y los procedimientos para preparar tales compuestos. El alcance de las realizaciones que se describen en el presente documento no se ve limitado en ningún modo por los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un centro quiral individual, a menos que se indique otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales se pueden obtener mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

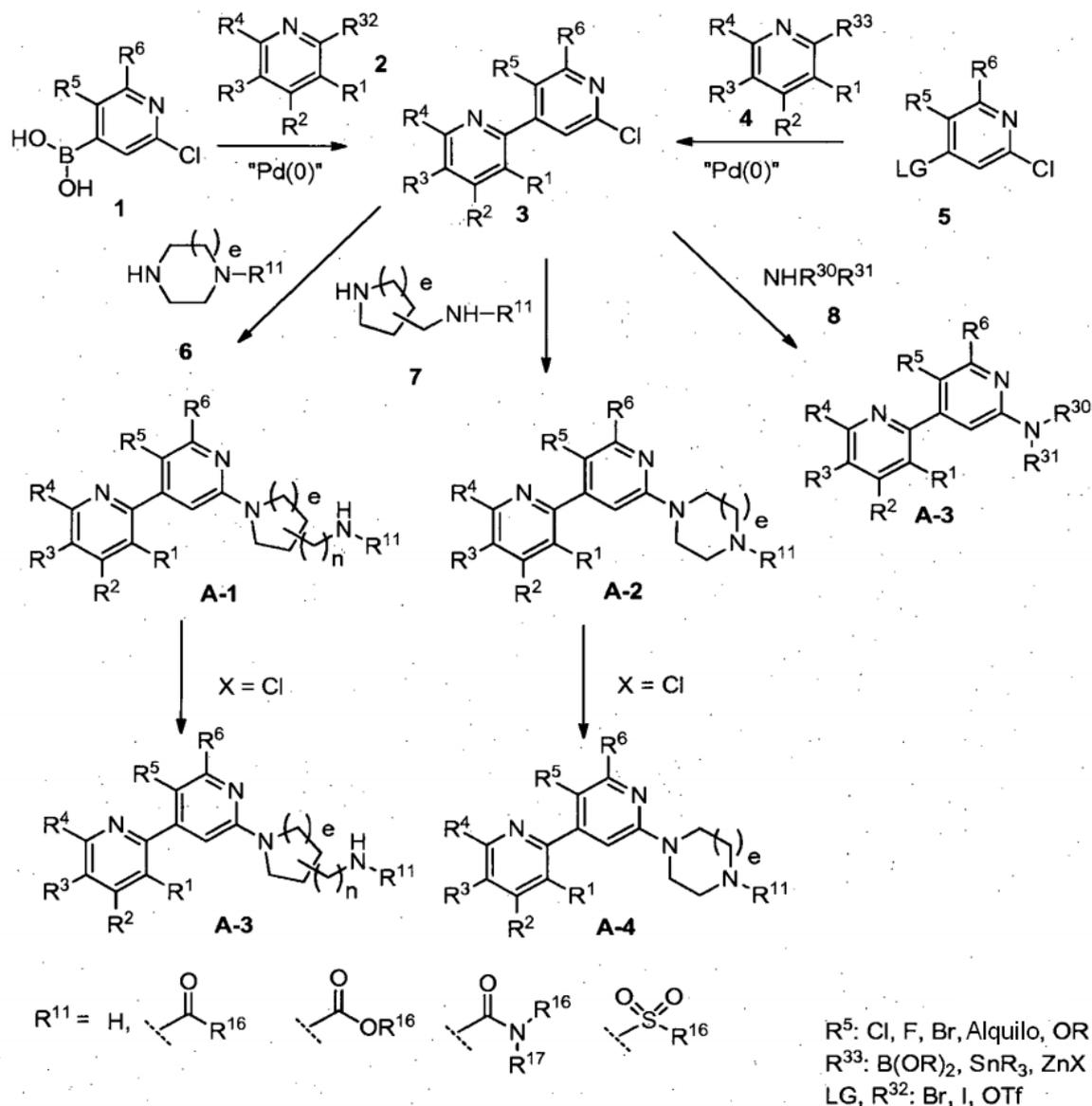
En general, los compuestos que se describen en el presente documento se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida del presente documento. Ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos se describen en el presente documento se proporcionan como características adicionales de las realizaciones y se ilustran en los esquemas de reacción que se proporcionan a continuación y en la sección experimental.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas en el presente documento: Et₂O (éter dietílico); DMF (N,N-dimetilformamida); THF (tetrahydrofurano); DCM (diclorometano); DMA (dimetil acetal); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio); LDA (diisopropilamida de litio); DMSO (dimetilsulfóxido); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); mCPBA (ácido meta-cloroperoxibenzoico); TFA (ácido trifluoroacético); N-BOC (N-terc-butoxicarbonilo); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); TLC (cromatografía en capa fina); HOBt (hidroxibenzotriazol); NMM (N-metilmorfolina); EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); HOAc (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); NCS (N-clorosuccinimida); i-pr (isopropilo); TMS (trimetilsililo); OTf (trifluorometanosulfonato); APCI (ionización química a presión atmosférica); LRMS (espectrometría de masas de baja resolución); DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona); Tol (tolueno); MeOH (metanol); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); Ac (acetilo); Bu (butilo); Me (metilo); Et (etilo); MEM (medio esencial mínimo); PBS (solución salina tamponada con fosfato); FBS (suero bovino fetal); T.A. o ta (temperatura ambiente); min (minutos); conc. (concentrado); CV (volumen de columna); y ND (sin determinar). Como se usa en el presente documento, el símbolo "~" se refiere a "aproximadamente" o "hasta aproximadamente".

Los procedimientos para preparar las diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo se conocen o son evidentes para los expertos en esta materia. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª edición (1975).

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos generales y mediante los procedimientos descritos con detalle que siguen a continuación.

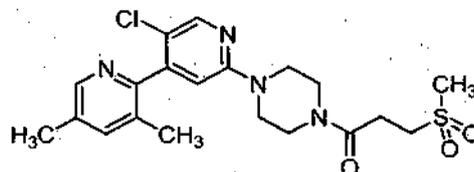
Esquema A1



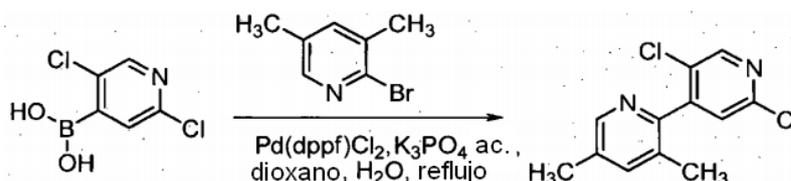
Como se ilustra en el Esquema A1, el ácido heteroarilborónico 1 se puede tratar con un haluro de arilo o heteroarilo o un trifluorometilsulfonato de arilo o heteroarilo 2 en un acoplamiento de Suzuki mediado por metal de transición para proporcionar la cloropiridina 3. Alternativamente, se puede hacer reaccionar un haluro o trifluorometanosulfonato de heteroarilo 5 con un ácido aril o heteroarilborónico o éster borónico, un aril o heteroarilestannano, o un cincato de arilo o heteroarilo 4 en un acoplamiento de Suzuki, Stille o Negishi mediado por metal de transición para proporcionar 3. El tratamiento de 3 con aminas adecuadas protegidas o sin proteger (6-8) en presencia de una base tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado (tal como DMSO) puede producir los productos A-1-A-3. En el caso de las aminas protegidas, la desprotección y posterior tratamiento con agentes de acilación (en condiciones convencionales conocidas en la técnica) tales como ácidos carboxílicos activados o cloruros de acilo, cloruros de carbamoilo, isocianatos y cloruros de sulfonilo pueden proporcionar las amidas, carbamatos, ureas, y sulfonamidas A-1 y A-2. Los análogos sin cloro de A-1 y A-2 se pueden preparar por hidrogenación de los correspondientes análogos A1 y A-2. En el Esquema A1, R^5 puede ser Cl, F, Br, Alquilo, u OR; R^{33} puede ser B(OR)_2 , SnR_3 , o ZnX ; LG puede ser Br, I u OTf; R^{32} puede ser Br, I u OTf; y R^{30} y R^{31} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un heterociclo como se representa en la fórmula (I) o la fórmula (II).

Parte experimental

Preparación de 1-(4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il)-3-(metilsulfonyl)propan-1-ona (Ejemplo A-116)

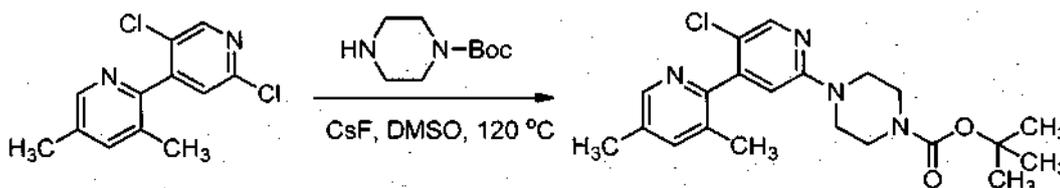


5 **Etapas 1: 2',5'-dicloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina**



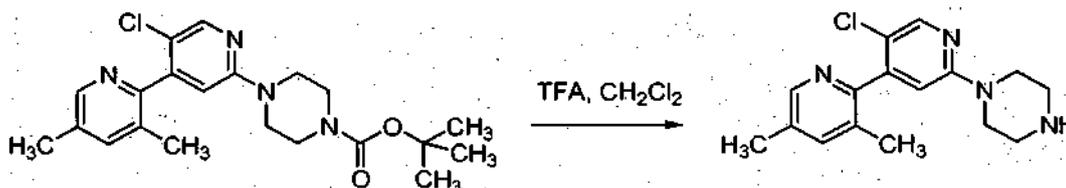
Una mezcla de ácido 2,5-dicloropiridin-4-ilborónico (75,6 g, 0,4 mol), 2-bromo-3,5-dimetilpiridina (56,2 g, 0,3 mol), Pd(dppf)Cl₂ (13,5 g, 17 mmol) y K₃PO₄·3H₂O (162 g, 0,6 mol) en dioxano (600 ml) y H₂O (120 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en atmósfera de N₂ durante una noche. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. A continuación se añadió agua (500 ml) al filtrado. La mezcla se extrajo con diclorometano (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1 a 30:1) para dar el compuesto del título (20 g, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1 H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); m/z para C₁₂H₁₀C₁₂N₂ 253,1 (M+H)⁺.

15 **Etapas 2: 4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de 2',5'-dicloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina (4,5 g, 17,8 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 21,4 mmol) en DMSO (80 ml) se añadió CsF (5,4 g, 35,6 mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 120 °C durante 18 horas. TLC (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) mostró que la reacción se había completado. Se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con H₂O (70 ml) y solución salina saturada (70 ml), se seco sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

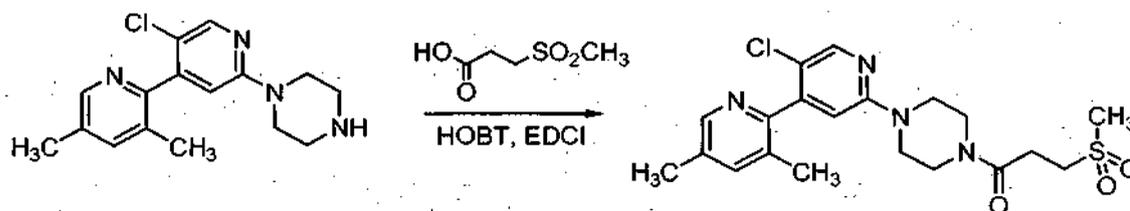
20 **Etapas 3: 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-(piperazin-1-il)-2,4'-bipiridina**



25 A una solución de 4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,6 g, 14 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió TFA (25 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 18 horas. TLC (CH₂Cl₂/MeOH =

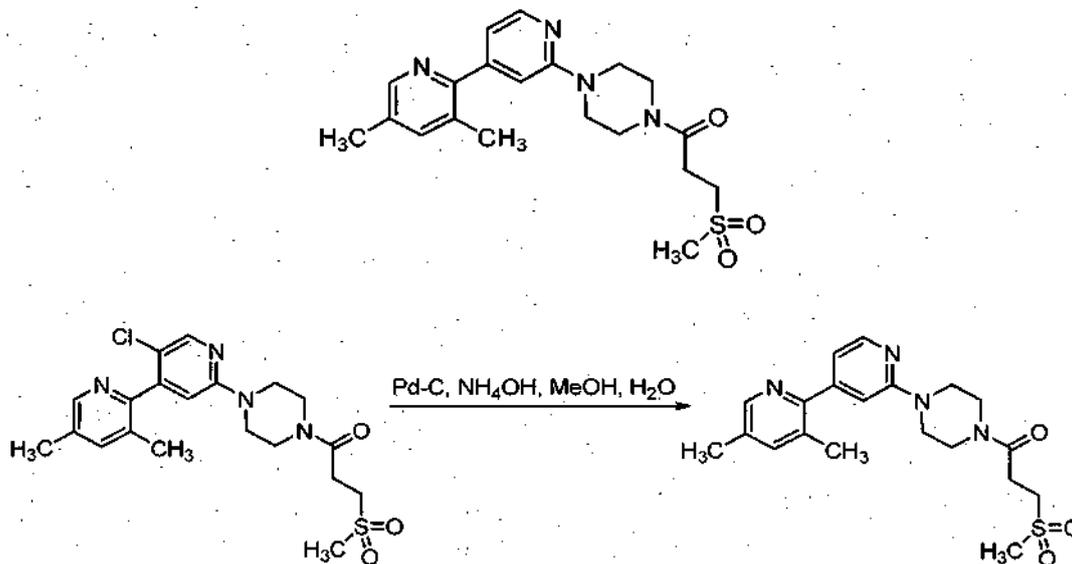
10:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. Después de la retirada del disolvente, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (180 ml), se basificó con NaOH ac. 3 N hasta $\text{pH} = 11$, se lavó con solución salina saturada (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,1 g, 97 %) en forma de un aceite de color naranja.

5 **Etapas 4: 1-(4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il)-3-(metilsulfonil)propan-1-ona**



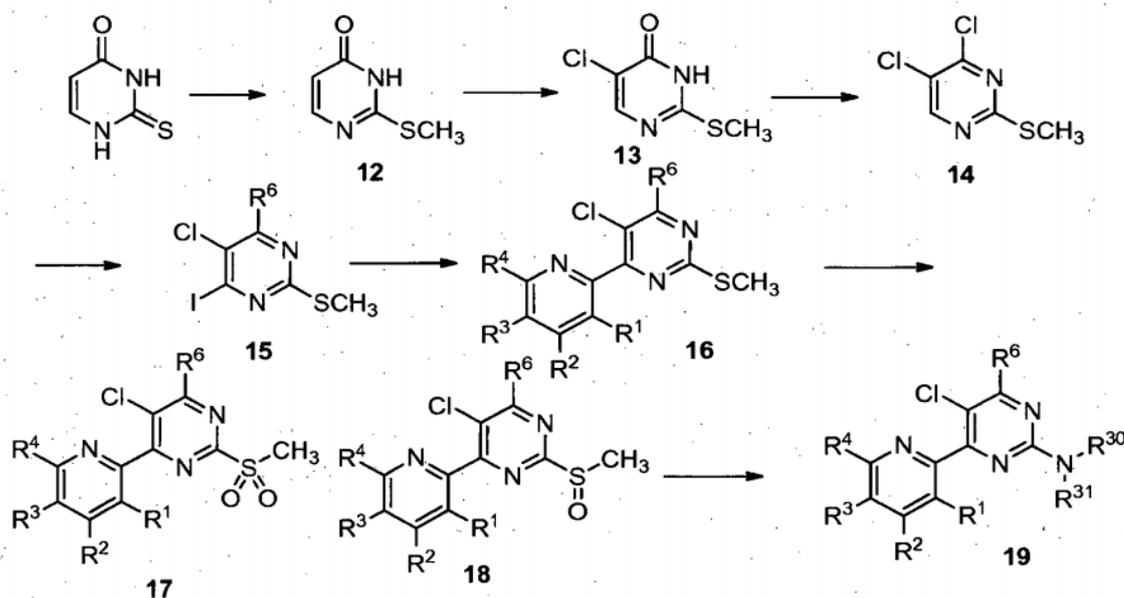
A una solución de 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-(piperazin-1-il)-2,4'-bipiridina (2,3 g, 15,1 mmol) y HOBT (2,55 g, 18,9 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se añadió NMM (5,67 g, 56,7). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadieron EDCI (3,63 g, 18,9 mmol) y ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (3,9 g, 12,6 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 18 horas. TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$) mostró que el material de partida se había consumido completamente. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (180 ml), se lavó con NaHCO_3 ac. saturado (40 ml), NH_4Cl ac. saturado (40 ml) y solución salina saturada (40 ml). El material resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,8 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,58-5,53 (m, 4H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,94 (s, 3H) 2,89-2,86 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ 437,3 (M+H) $^+$.

Preparación de 1-(4-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il)-3-(metilsulfonil)propan-1-ona (Ejemplo A-141)



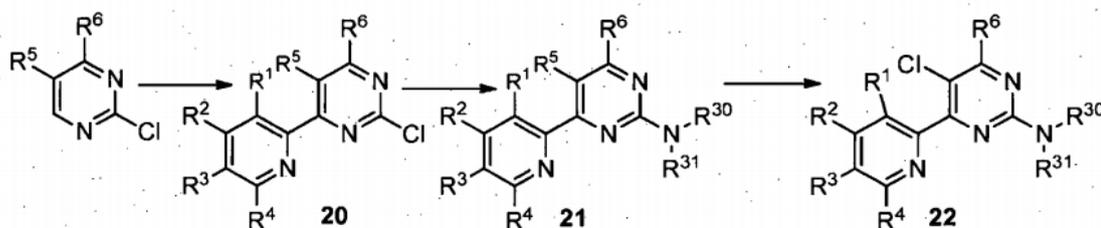
A 1-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonil)propan-1-ona (44 mg, 0,10 mmol) se añadió MeOH/agua 6:1 (5 ml, 0,02 M), y a continuación Pd al 10 %/C (25 ml = 20 % p/p con respecto al sustrato) seguido de NH_4OH (1,0 ml, 5 eq, solución 0,5 M en MeOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a 25 °C en un globo de H_2 durante 12 h. Después de retirar el catalizador por filtración a través de Celite, el producto en bruto concentrado se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (10 ml), a continuación solución salina saturada (10 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{heptano} = 1:3$) para dar el compuesto del título (36 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 2 H) 3,75 - 3,81 (m, 4 H) 3,58 - 3,66 (m, 4 H) 3,47 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 2,93 - 2,99 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H); m/z para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 403,1 (M+H) $^+$.

Esquema A-2

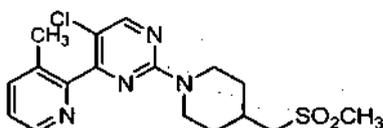


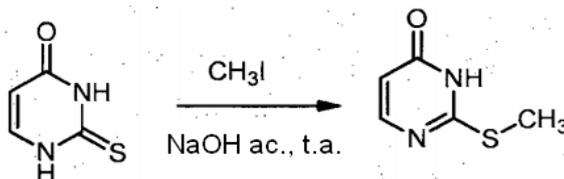
Como se muestra en el Esquema A-2, el tratamiento de 2-tio-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona con yoduro de metilo en presencia de hidróxido sódico proporcionó el tioéter **12**. El tratamiento de **12** con N-clorosuccinimida en ácido acético y anhídrido acético proporciona **13** que por reacción con cloruro de fosforilo (POCl_3) seguido de ácido yodhídrico acuoso (HI) proporciona el yoduro **15**. El acoplamiento de la 2-bromopiridina correspondiente en condiciones de Negishi proporciona el tioéter **16**. La oxidación de este tioéter con peroxomonosulfato potásico (Oxone) proporciona una mezcla de la sulfona **17** y el sulfóxido **18** que se puede usar como tal en la posterior aminación con diversas aminas en presencia de una base tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado (tal como DMSO) para proporcionar las aminas **19**. Alternativamente, como se muestra en el Esquema A-3, se puede tratar 2-cloropirimidina con 2-bromopiridina en presencia de *n*-butillitio seguido de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) para proporcionar las cloropirimidinas **20**. La aminación de **20** con diversas aminas funcionalizadas en presencia de una base tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado (tal como DMSO) proporciona las aminas **21**. Alternativamente, el tratamiento de una amina sin funcionalizar tal como piperazina con el cloruro **20** seguido de agentes de acilación (en condiciones convencionales conocidas en la técnica) tales como ácidos carboxílicos activados o cloruros de acilo, cloruros de carbamoilo, isocianatos y cloruros de sulfonilo también proporciona las aminas **21**. La cloración de las aminas **21** con N-clorosuccinimida proporciona las cloropirimidinas **22**. En los Esquemas A-2 y A-3, R^{30} y R^{31} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se pueden combinar para formar un heterociclo como se representa en la fórmula (I) o la fórmula (II).

Esquema A-3

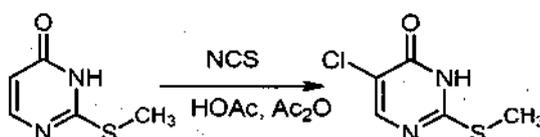


20 Preparación de 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(4-(metilsulfonilmetil)piperidin-1-il)pirimidina (Ejemplo A-97)



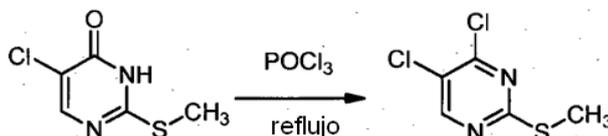
Etapa 1: 2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona

5 Se disolvió 2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (66,7 g, 0,497 mol) en NaOH ac. (41,6 g de sólido en 365 ml de H₂O). La mezcla se trató a continuación con CH₃I (100,1 g, 0,704 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. TLC (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla resultante se ajustó a pH = 5-6 con HOAc (30 ml). El sólido formado se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título (40 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.

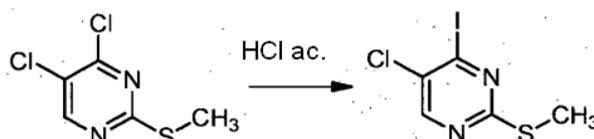
Etapa 2: 5-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona

10 A una mezcla de HOAc (500 ml) y Ac₂O (10 ml) se añadió el compuesto 2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (40 g, 0,28 mol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 30 min para retirar la humedad. A continuación se añadió NCS (49 g, 0,37 mol) a 50~60 °C. La mezcla resultante se agitó a 50~60 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua (500 ml). El sólido formado se recogió y se trató con MeOH (100 ml) a reflujo. A continuación, el sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (24 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

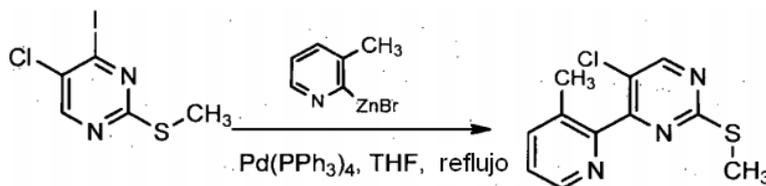
Etapa 3: 4,5-dicloro-2-(metiltio)pirimidina

20 Una suspensión de 5-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona (24 g, 0,136 mol) en POCl₃ (200 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se concentró para retirar el exceso de POCl₃. El residuo se trató a continuación con H₂O (150 ml) y se ajustó a pH = 7~8 con K₂CO₃ ac. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (23 g, 86 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

Etapa 4: 5-cloro-4-yodo-2-(metiltio)pirimidina

25 Se añadió 4,5-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (23 g, 0,118 mol) a HI ac. (250 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 4:1) indicó que se había completado la reacción. Se recogió el sólido formado y se trató con H₂O (250 ml). La mezcla se ajustó a continuación a pH = 7~8 con K₂CO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (29 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

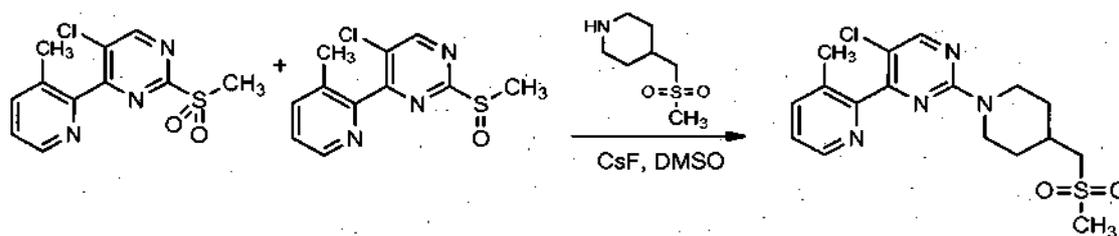
30

Etapa 5: 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(metiltio)pirimidina

Una solución de 5-cloro-4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (5 g, 17,4 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1 g, 0,87 mmol) en THF seco (120 ml) se desgasificó en atmósfera de N₂ tres veces. A continuación, se añadió una solución de bromuro de (3-metilpiridin-2-il)cinc(II) en THF (0,5 M, 53 ml, 26,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se trató con EtOAc (80 ml) y H₂O (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc = 9:1) para dar el compuesto del título (2,8 g, 64 %) en forma de un jarabe amarillo.

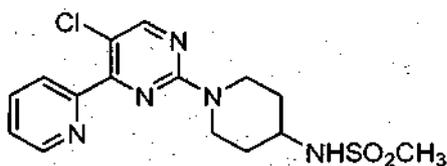
Etapa 6: 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidina y 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(metilsulfinil)pirimidina

A una solución de 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(metiltio)pirimidina (2,5 g, 9,9 mmol) en THF/H₂O (1:1, 100 ml) se añadió Oxone (9,18 g, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:5) indicó que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. (50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para dar una mezcla de los compuestos del título (2,5 g, 93,98 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

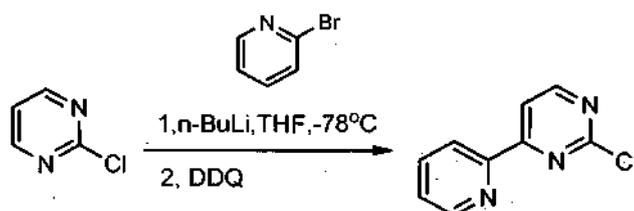
Etapa 7: 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(4-(metilsulfonylmetil)piperidin-1-il)pirimidina

A una mezcla de 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(metilsulfonyl)pirimidina y 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-(metilsulfinil)pirimidina (300 mg, 1,05 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió 4-(metilsulfonylmetil)piperidina (440 mg, 1,65 mmol) y CsF (640 mg, 4,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C en microondas durante 30 min. TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se trató a continuación con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (183 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47-8,48 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,55-7,56 (dd, 1 H), 7,20-7,24 (m, 1 H), 4,66-4,69 (d, 1 H), 2,88-2,92 (m, 7H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,97 (m, 2 H), 1,26-1,37 (m, 2H); m/z para C₁₇H₂₁ClN₄O₂S 381,4 (M+H)⁺.

Preparación de N-(1-(5-cloro-4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanosulfonamida (Ejemplo A-45)

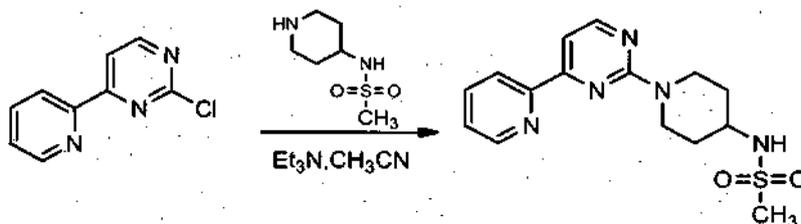


Etapa 1: 2-cloro-4-(piridin-2-il)pirimidina



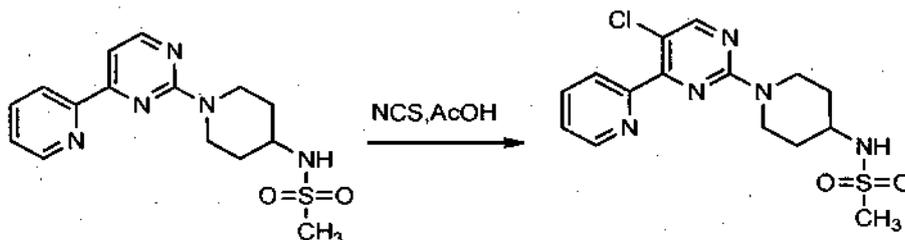
- 5 A una solución de 2-cloropirimidina (8,0 g, 50 mmol) en THF (100 ml) a -78°C , se añadió gota a gota n-BuLi (24 ml, 60 mmol) en atmósfera de N_2 . Después de la adición, la solución de reacción se agitó durante 30 min, y se añadió una solución de 2-bromopiridina (5,75 g, 50 mmol) en THF (50 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 30 min y a 0°C durante 45 min, y a continuación se inactivó con AcOH (5 ml) y agua (1 ml). Se añadió una solución de DDQ (16,3 g, 80 mmol) en THF (50 ml) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaOH 3 N (142 ml) y se agitó durante 30 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). El extracto combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc (10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (4,8 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 Etapa 2: N-(1-(4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanosulfonamida



- 20 Una solución de 2-cloro-4-(piridin-2-il)pirimidina (0,576 g, 3 mmol), N-(piperidin-4-il)metanosulfonamida (0,64 g, 3,6 mmol) y Et_3N (0,77 ml, 6 mmol) en CH_3CN (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y TLC (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía, eluyendo con CH_2Cl_2 :MeOH (10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (0,78 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

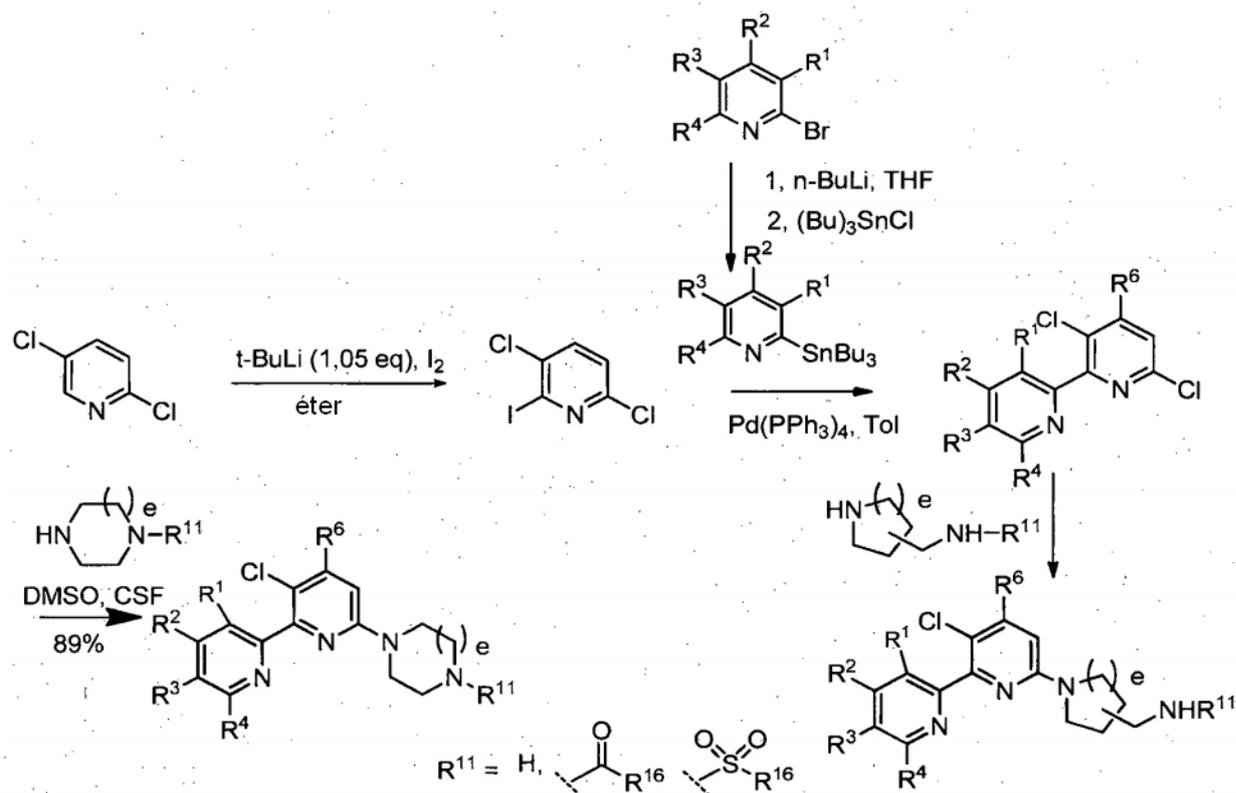
Etapa 3: N-(1-(5-cloro-4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanosulfonamida



- 25 Se añadió NCS (370 mg, 2,83 mmol) a una solución de N-(1-(4-(piridin-2-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanosulfonamida (180 mg, 2,36 mmol) en AcOH (10 ml) a 60°C y la solución de reacción se agitó durante 2 h. LC-MS indicó que la reacción casi se había completado. La solución de reacción se concentró y se purificó por

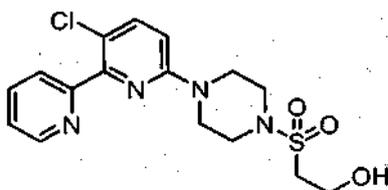
5 cromatografía, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (6:1) para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (251 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68-8,70 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,75-7,79 (m, 1 H), 7,70-7,72 (d, 1 H), 7,31-7,34 (t, 1 H), 4,60-4,63 (d, 2H), 4,18-4,20 (d, 1 H), 3,53-3,57 (t, 1 H), 2,94 (s, 3H), 1,99-2,02 (d, 1 H), 1,39-1,49 (m, 1 H); m/z para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClIN}_5\text{O}_2\text{S}$ 390,1 (M+Na) $^+$.

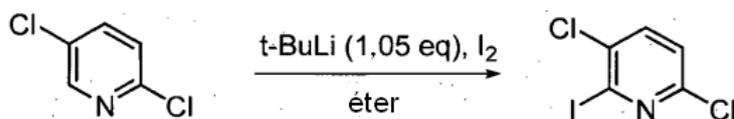
Esquema A-4



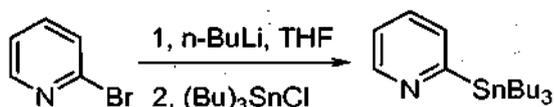
10 Como se ilustra en el Esquema A-4, la *orto*-metalación de 2,5-dicloropiridina e inactivación con yodo proporciona 3,6-dicloro-2-yodopiridina que por acoplamiento con 2-(tributylestannil)piridina en condiciones de Stille proporciona 3,6-dicloro-2,2'-bipiridina. El tratamiento de 3,6-dicloro-2,2'-bipiridina con aminas adecuadas protegidas o sin proteger en presencia de una base tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado (tal como DMSO) proporciona las correspondientes aminas. En el caso de las aminas protegidas, la desprotección y posterior tratamiento con agentes de acilación (en condiciones convencionales conocidas en la técnica) tales como ácidos carboxílicos activados o cloruros de acilo, cloruros de carbamoilo, isocianatos y cloruros de sulfonilo puede proporcionar amidas, carbamatos, ureas, y sulfonamidas.

15 **Preparación de 2-[[4-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]sulfonyl]etanol (Ejemplo A-137)**

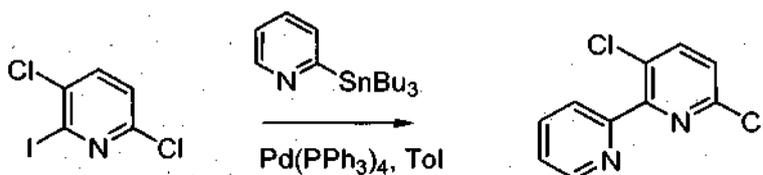


Etapa 1: 3,6-dicloro-2-yodopiridina

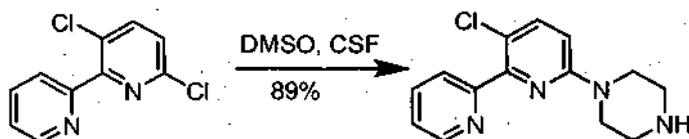
A una solución de 2,5-dicloropiridina (95 g, 0,64 mol) en 1 l de éter seco se añadió gota a gota t-BuLi (1,3 M, 500 ml, 0,65 mol) a -65 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65 °C durante 2 h, y a continuación la mezcla se vertió en una solución de yodo (180 g, 0,71 mol) en éter seco (700 ml) enfriado a -60 °C. A continuación, la mezcla se agitó a -65 °C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente durante un período adicional de 1 hora. La mezcla se inactivó con H₂O (400 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂SO₃ sat. (250 ml x 3), NaCl sat. y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto del título (57 g, ~77 % de pureza, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 2-(tributilestannil)piridina

Se añadió gota a gota n-BuLi (200 ml, 0,5 mol) a 2-bromopiridina (79 g, 0,5 mol) en atmósfera de N₂ con agitación continua a -78 °C. Esta solución se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió gota a gota (Bu)₃SnCl (178,8 g, 0,55 mol) a la solución de reacción. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 10:1) indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con EtOAc (350 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía, eluyendo con (éter de petróleo:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (110 g, 60 %) en forma de un líquido amarillo.

Etapa 3: 3,6-dicloro-2,2'-bipiridina

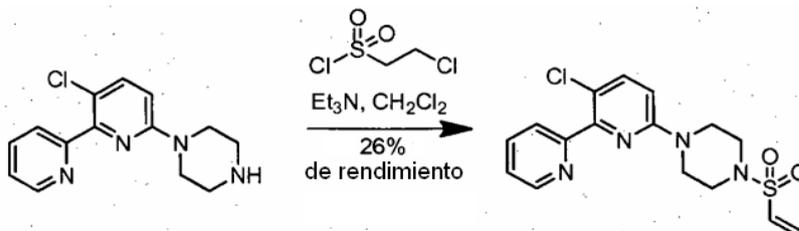
Se desgasificó una mezcla de 3,6-dicloro-2-yodopiridina (21 g, 77 % de pureza, 58,8 mmol) y 2-(tributylestannil)piridina (37 g, 80 % de pureza, 80 mmol) en tolueno (300 ml), a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (730 mg), la mezcla se desgasificó de nuevo y se agitó a reflujo en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 10:1 ~ 5:1) para dar el compuesto del título (10 g, 76 %) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76-8,75 (d, 1 H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H); m/z para C₁₀H₆Cl₂N₂ 225,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: 3-cloro-6-piperazin-1-il-2,2'-bipiridina

A una solución de cloropiridina (500 mg, 2,22 mmol) en DMSO (11 ml), se añadieron piperazina (1,53 g, 17,8 mmol) y CsF (844 mg, 5,55 mmol) y se calentó a 94 °C (temperatura del baño de aceite) durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con H₂O (75 ml), se extrajo con acetato de etilo (5 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y

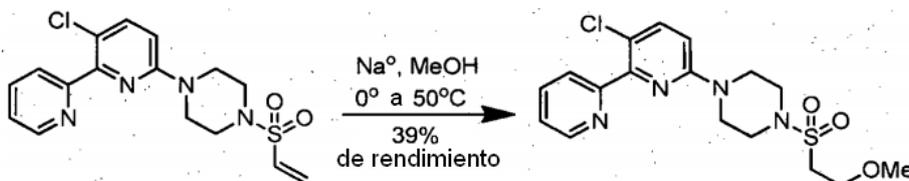
se concentraron a presión reducida hasta una goma de color verdoso. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (1 a 10 % /MeOH/NH₃ (1 %)/CH₂Cl₂) y se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma incolora (543 mg, 89 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 7,43 (ddd, J = 6,88, 5,49, 1,26 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,40 - 3,48 (m, 4 H) 2,75 - 2,84 (m, 4 H). CLEM (M+H)⁺: 270,15.

Etapa 5: 3-cloro-6-[4-(vinilsulfonyl)piperazin-1-il]-2,2'-bipiridina



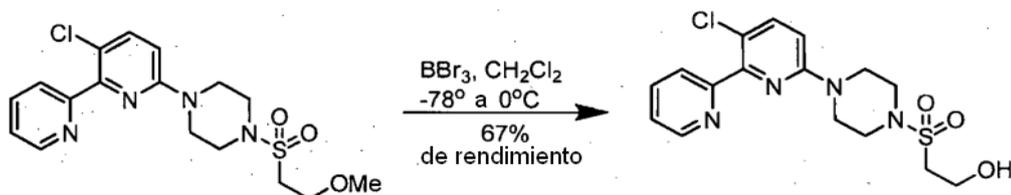
A una solución de 3-cloro-6-(piperazin-1-il)-2,2'-bipiridina (197 mg, 0,717 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,0820 ml, 0,789 mmol) seguido de trietilamina (0,110 ml, 0,789 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (10 - 50 % de acetato de etilo / heptano) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (68 mg, 26 % de rendimiento). CLEM (M+H)⁺: 365,0.

Etapa 6: 3-cloro-6-[4-[(2-metoxietil)sulfonyl]piperazin-1-il]-2,2'-bipiridina



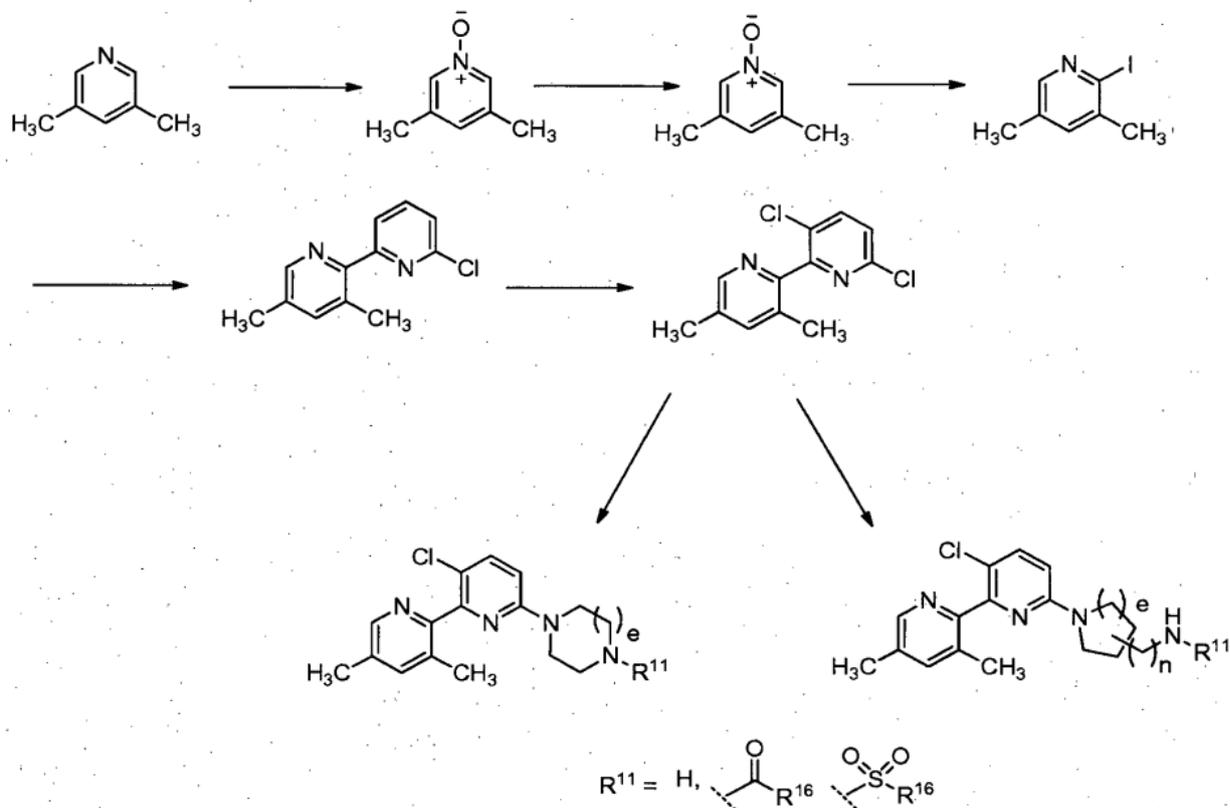
A una solución a 0 °C de 3-cloro-6-[4-(vinilsulfonyl)piperazin-1-il]-2,2'-bipiridina (68 mg, 0,190 ml) en metanol (1,8 ml), se añadió Na metálico (47,5 mg, 2,05 mmol) lavado en heptano y se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h y se enfrió a TA, se diluyó con H₂O (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (30 a 75 % de acetato de etilo / heptano) para obtener el producto puro (29 mg, 39 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,92 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,44 (ddd, J = 7,52, 4,86, 1,01 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 8 H) 3,35 (t, J = 5,94 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,22 - 3,27 (m, 2 H). CLEM (M+H)⁺: 397,0.

Etapa 7: 2-[[4-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]sulfonyl]etanol



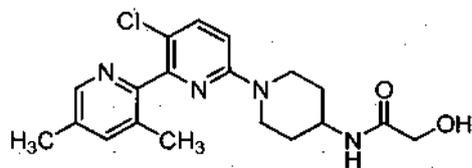
A una solución enfriada a -78 °C de 3-cloro-6-[4-[(2-metoxietil)sulfonyl]piperazin-1-il]-2,2'-bipiridina (134 mg, 0,338 ml) en CH₂Cl₂ (2 ml), se añadió tribromuro de boro (0,139 ml, 0,737 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante un período adicional de 1 h. Se añadió bicarbonato acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada (10 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (60 a 100 % de acetato de etilo / heptano) para obtener el producto puro (87 mg, 67 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,92 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,44 (td, J = 6,19, 1,01 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,02 (t, J = 5,43 Hz, 1 H) 3,75 (c, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,59 - 3,67 (m, 4 H) 3,24 - 3,30 (m, 4 H) 3,21 (t, J = 6,19 Hz, 2 H). CLEM (M+H)⁺: 383,0.

Esquema A-5

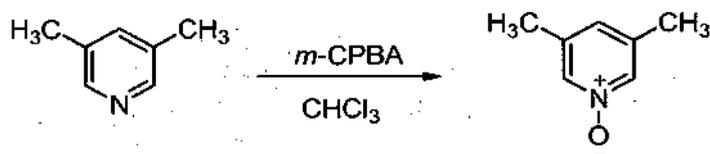


Una aproximación alternativa a las aminopiridinas similar a la representada en el Esquema A-4 se ilustra en el Esquema A-5. El tratamiento de 3,5-dimetilpiridina con *m*-CPBA proporciona el correspondiente *N*-óxido de piridina. La desprotonación del *N*-óxido seguido de yodación y posterior reducción del resto *N*-óxido con tribromuro de fósforo proporciona 2-yodo-3,5-dimetilpiridina. El acoplamiento cruzado de este yoduro con 2-bromo-6-cloropiridina en condiciones de acoplamiento de Negishi proporciona 6'-cloro-3,5-dimetil-2,2'-bipiridina. La halogenación de C-H catalizada con paladio de esta 2,2'-bipiridina usando acetato de paladio y *N*-clorosuccinimida proporciona la 3',6'-dicloro-3,5-dimetil-2,2'-bipiridina. El tratamiento de este dicloruro con aminas adecuadamente protegidas o sin proteger en presencia de una base tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado (tal como DMSO) puede producir los productos finales. En el caso de las aminas protegidas, la desprotección y posterior tratamiento con agentes de acilación (en condiciones convencionales conocidas en la técnica) tales como ácidos carboxílicos activados o cloruros de acilo y cloruros de sulfonilo puede proporcionar amidas y sulfonamidas.

Preparación de N-[1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-hidroxiacetamida (Ejemplo A-140)

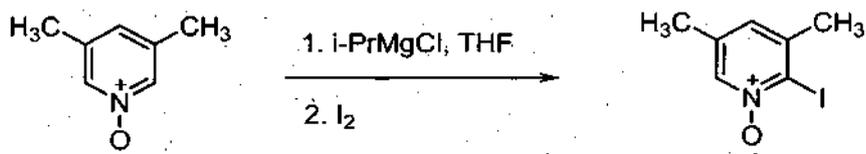


15 Etapa 1: 1-óxido de 3,5-dimetilpiridina



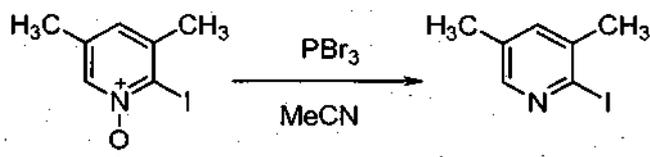
- 5 A una solución de 3,5-dimetilpiridina (85 g, 0,8 mol) en CHCl_3 (1500 ml) se añadió *m*-CPBA (180 g, 0,88 mol) en porciones a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. TLC (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) mostró que el material de partida casi se había consumido. Después de dilución con CH_2Cl_2 (1200 ml), la solución se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac.) (600 ml), NaHCO_3 (ac.) (600 ml) y solución salina saturada (600 ml). El material resultante se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc: CH_2Cl_2 = 4:1 para proporcionar 1-óxido de 3,5-dimetilpiridina (92 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa 2: 1-óxido de 2-yodo-3,5-dimetilpiridina



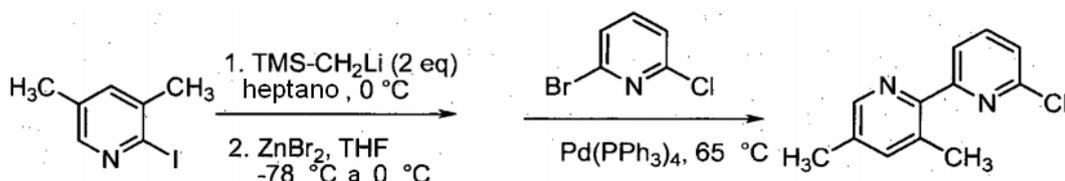
- 10 A una solución de 1-óxido de 3,5-dimetilpiridina (92 g, 0,75 mol) en THF (1300 ml) se añadió gota a gota *i*-PrMgCl (600 ml, 1,2 mol) a -72 °C. Después de agitar durante 2 h a la misma temperatura, se añadió gota a gota una solución de yodo (350 g, 1,38 mol) en THF (500 ml). Después de agitar durante 1 h, TLC (éter de petróleo: EtOAc = 1:4) mostró que el material de partida casi se había consumido. Después de inactivar con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac.) (400 ml), se retiró el THF al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (1500 ml). La solución se lavó con agua (400 ml) y solución salina saturada (400 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El material resultante se concentró al vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo:EtOAc = 1:4 para proporcionar 1-óxido de 2-yodo-3,5-dimetilpiridina (68 g, 36,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: 2-yodo-3,5-dimetilpiridina



- 20 A una solución de 1-óxido de 3,5-dimetilpiridina (68 g, 0,272 mol) en MeCN (800 ml) se añadió gota a gota PBr_3 (160 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 45 °C durante 6 h. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) mostró que había aproximadamente un 15 % de material de partida. Se añadió gota a gota PBr_3 (34 ml) a 0 °C y se agitó durante 18 h a 45 °C. TLC (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) mostró que el material de partida se había consumido completamente. Se vertió en una mezcla de hielo/ H_2O y se basificó a pH = 11. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1000 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo:EtOAc = 10:1 para proporcionar 2-yodo-3,5-dimetilpiridina (36 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

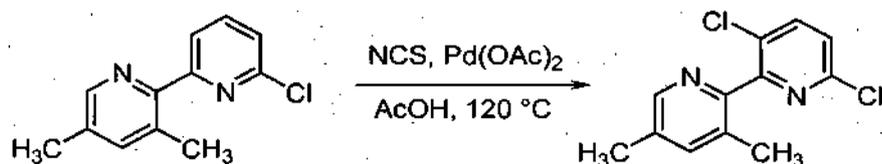
Etapa 4: 6'-cloro-3,5-dimetil-2,2'-bipiridina



- 30 Un matraz secado al horno en atmósfera de N_2 se cargó con TMS- CH_2Li (2,57 mmol, 1 M en pentano) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 2-yodo-3,5-dimetilpiridina (300 mg, 1,29 mmol) en heptano (4,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución se enfrió a -78 °C, y se añadieron 2 ml de THF. Se añadió gota a gota una solución de ZnBr_2 (435 mg, 1,53 mmol) en THF (4,3 ml, enfriada a 0 °C). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a -78 °C durante 30 min, y a continuación se calentó a 0 °C durante 1 h.
- 35 Se añadieron 2-bromo-6-cloropiridina sólida (371 mg, 1,93 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74 mg, 5 % en moles). El matraz de reacción se evacuó y se rellenó de nuevo con N_2 (3 x) y a continuación se calentó a 65 °C. Después de 20 h, la reacción se retiró de la fuente térmica y se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M, bicarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada, y a continuación se

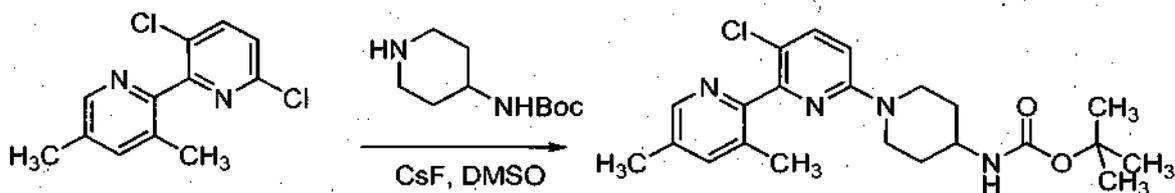
secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para obtener el producto en bruto. Se purificaron en una columna Biotage 40S, eluyendo con un 0-20 % de EtOAc/heptano para proporcionar 166 mg (59 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. CLEM y RMN mostraron el producto deseado con una pureza >95 %. m/z (APCI+) para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl}$ = 219,00 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 7,95 - 8,01 (m, 1 H) 7,88 - 7,94 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H).

Etapas 5: 3',6'-dicloro-3,5-dimetil-2,2'-bipiridina



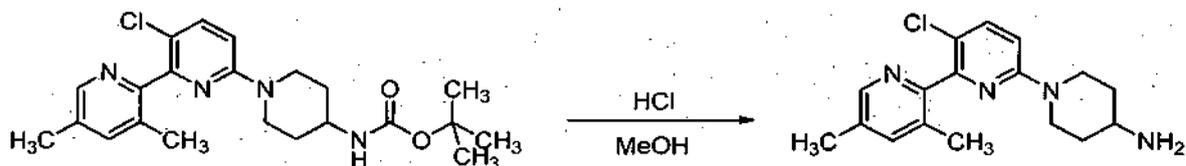
Una mezcla de 6'-cloro-3,5-dimetil-2,2'-bipiridina (300 mg, 1,37 mmol), NCS (202 mg, 1,51 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31,4 mg, 0,137 mmol) en AcOH (9,15 ml) se calentó a 120 °C en un vial de microondas cerrado herméticamente usando un baño de aceite. Después de 20 h, la reacción se retiró de la fuente térmica y se concentró. Se recogió el residuo en EtOAc, el sólido se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, y se lavó con EtOAc/heptano 1:1. El filtrado se concentró y se purificó en una columna Biotage 25S, eluyendo con un 0-25 % de EtOAc/heptano para obtener 240 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. m/z (APCI+) para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2$ 253,00 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,33 (s, 1 H) 8,16 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H).

Etapas 6: [1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo



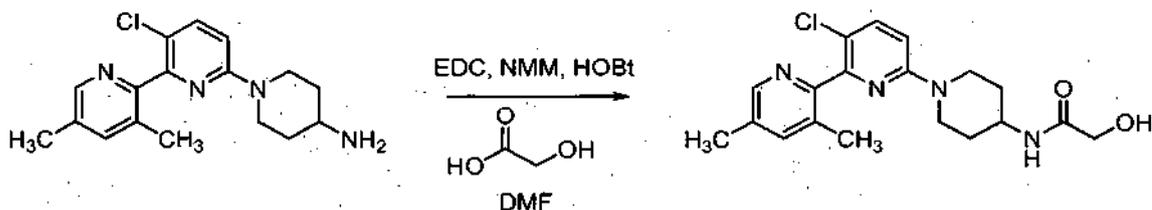
A una solución de la 3',6'-dicloro-3,5-dimetil-2,2'-bipiridina (560 mg, 2,21 mmol) y 4-(N-Boc)aminopiperidina (1,33 g, 6,64 mmol) en DMSO (22 ml) se añadió CsF (2,0 g, 13,3 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 días. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron. Se purificaron en una columna Biotage 25S, eluyendo con $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}/\text{EtOAc}$ 1:19:80 en heptano (10-25 %) para obtener 222 mg (24 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. m/z (APCI+) para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ 417,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,26 (s, 1 H) 7,66 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 6,91 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 4,14 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,42 - 3,56 (m, 1 H) 2,89 (t, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 1,74 (d, J = 10,36 Hz, 2 H) 1,38 (s, 9 H) 1,26 - 1,35 (m, 2 H).

Etapas 7: 1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-amina (sal de clorhidrato)



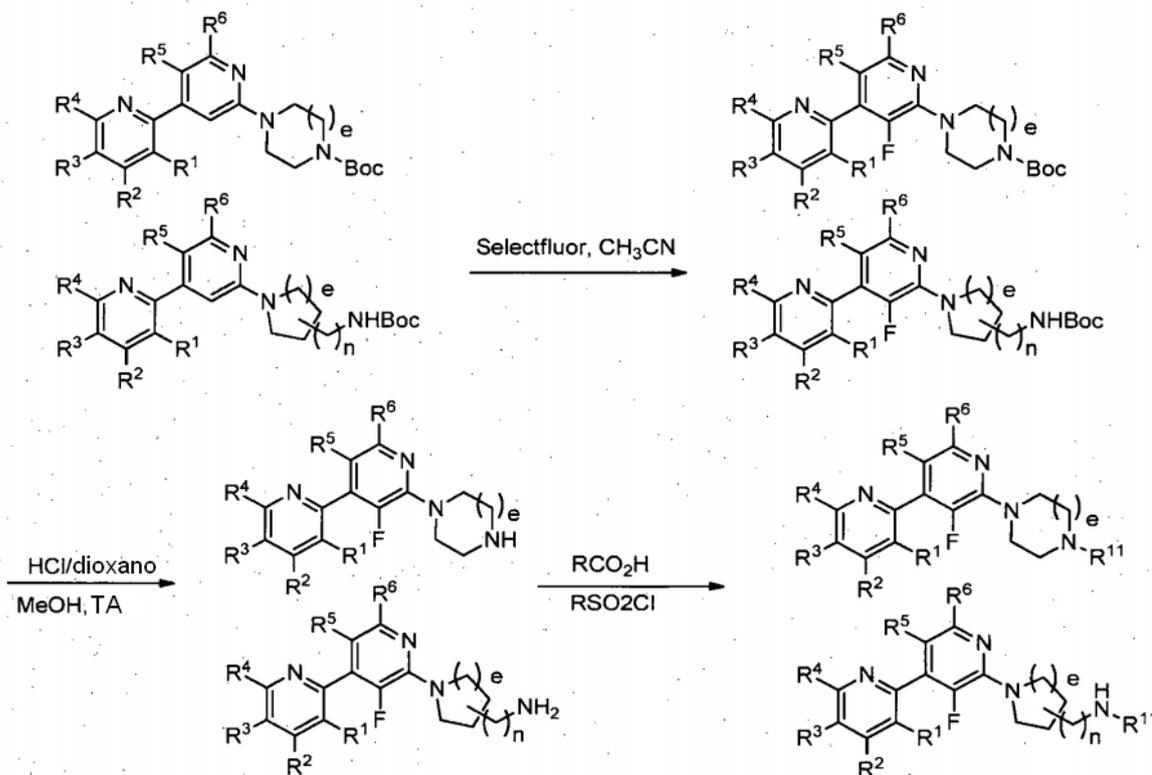
A una suspensión de [1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (220 mg, 0,528 mmol) en MeOH (5,28 ml) se añadió HCl (2,64 ml, 4 M en dioxano, 2,64 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 4 h y se concentró para obtener 242 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. m/z (APCI+) para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{Cl}$ 317,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,65 (s, 1 H) 8,30 (s a, 3 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,84 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 4,29 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,22 - 3,34 (m, 1 H) 2,95 (t, J = 12,25 Hz, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 1,96 (d, J = 10,86 Hz, 2 H) 1,48 - 1,60 (m, 2 H).

Etapa 8: N-[1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-hidroxiacetamida



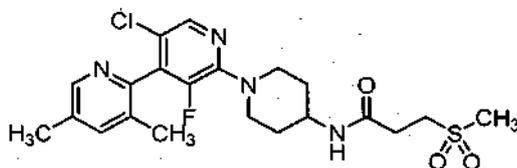
A una mezcla de 1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-amina (sal de clorhidrato) (60 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (14,8 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,3 ml) se añadieron (en este orden) NMM (105 mg, 1,0 mmol), HOBT (26,3 mg, 0,20 mmol) y EDCI (38,5 mg, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 3,5 h. Se añadió agua, y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Se retiró por filtración el sólido que había precipitado, se lavó con agua, y se secó para obtener 23 mg (47 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. m/z (APCI+) para $C_{19}H_{23}N_4O_2Cl$ 375,10 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 6,93 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 5,37 (t, J = 5,94 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 13,64 Hz, 2 H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 3,78 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 2,91 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,72 (dd, J = 12,76, 2,91 Hz, 2 H) 1,41 - 1,54 (m, 2 H).

Esquema A-6

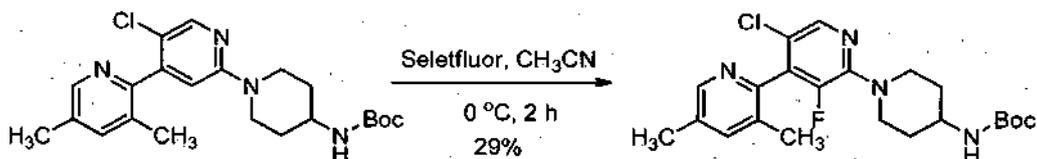


Como se muestra en el Esquema A-6, el tratamiento de los derivados de aminopiridina, obtenidos usando los procedimientos descritos en el Esquema A-1, con un reactivo de fluoración tal como Selectfluor® (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano) conduce a la introducción de un átomo de flúor en *orto* con respecto al sustituyente amino. La desprotección posterior y el tratamiento posterior con agentes de acilación (en condiciones convencionales conocidas en la técnica) tales como ácidos carboxílicos activados o cloruros de acilo y cloruros de sulfonilo pueden proporcionar las correspondientes amidas y sulfonamidas.

Preparación de N-(1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il)-3-(metilsulfonil)propanamida (Ejemplo A-139)

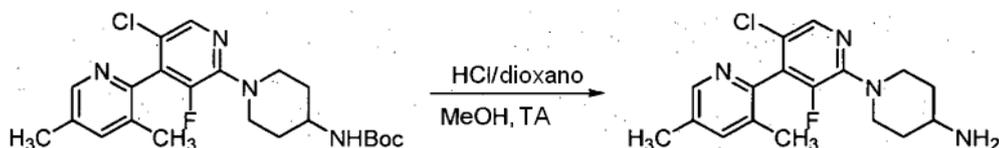


Etapas 1: 1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



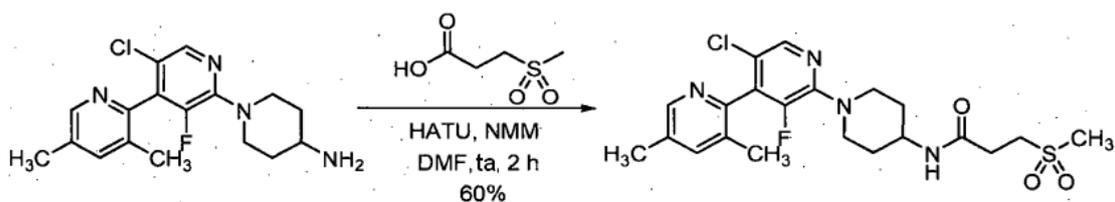
5 Una suspensión en agitación y enfriada (0 °C) de (1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (550 mg, 1,32 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se trató con Selectfluor® (827 mg, 2,24 mmol) en porciones. Se obtuvo una solución de color amarillo claro y la agitación se continuó durante 2 h. LC-MS mostró que la reacción se había completado en un ~70 %. La reacción se interrumpió con agua en este punto para evitar una mayor formación de productos secundarios. Se añadió EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó en un sistema de separación ISCO con una columna de 12 gramos usando un 0-40 % de EtOAc en heptano para proporcionar 164 mg (29 %) de una espuma de color blanco: LRMS (M+H)⁺: 435,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 - 1,50 (m, 11 H), 2,03 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,90 - 3,12 (m, 2 H), 3,69 (s a, 1 H), 3,87 - 4,08 (m, 2 H), 4,48 (s a, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

Etapas 2: 1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-amina



20 Una solución de (1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,368 mmol) en HCl 4 M en dioxano (3,0 ml, 12,0 mmol) y MeOH (1,0 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después de concentración, el residuo se secó además al vacío para dar 150 mg (100 %) de un sólido de color amarillo pálido en forma de una sal de di-HCl: LRMS (M+H)⁺: 335,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,50 - 1,72 (m, 2 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,89 - 3,12 (m, 2 H), 3,20 - 3,33 (m, 1 H), 3,92 - 4,08 (m, 2 H), 6,62 (s a, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,12 - 8,31 (m, 4 H), 8,44 (s, 1 H).

Etapas 3: N-(1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il)-3-(metilsulfonil)propanamida



25 Una solución en agitación de 1-(5'-cloro-3'-fluoro-3,5-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-amina (81,5 mg, 0,20 mmol), ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (45,7 mg, 0,30 mmol), y NMM (80,9 mg, 0,80 mmol) en DMF (2 ml) se trató con HATU (91,3 mg, 0,24 mmol) en porciones. La solución de reacción se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se añadieron EtOAc (30 ml) y solución salina saturada (10 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. La purificación en un sistema de separación ISCO con una columna de 4 gramos usando un 0 - 8 % de MeOH en EtOAc proporcionó una goma incolora, que se sonicó en heptano/EtOAc para formar un sólido. Después de la retirada del disolvente, se

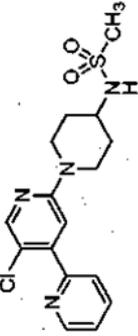
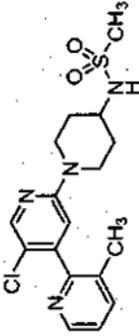
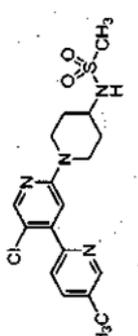
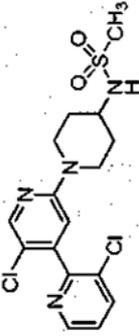
30

ES 2 543 151 T3

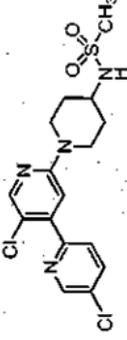
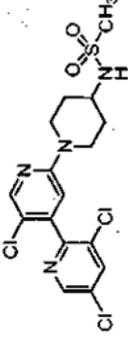
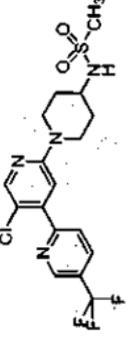
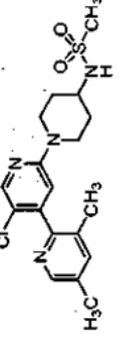
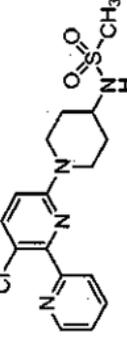
obtuvieron 56 mg (60 %) de un sólido ceroso de color blanco: LRMS (M+H)⁺: 469,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (dd, J = 12,51, 3,66 Hz, 2 H), 2,02 (d, J = 12,38 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,74 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,97 - 3,12 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,89 - 4,12 (m, 3 H), 5,63 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 0,76 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,26 Hz, 1 H).

- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon con sustituciones apropiadas y con cambios de procedimiento no críticos de forma análoga a los ejemplos descritos anteriormente:

Tabla 1

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|---|
| A-7 |  | N-[1-(5'-cloro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 367,3 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,75-8,74 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,72-7,51 (d, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,25-4,22 (d, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,972 (s, 3H), 1,92-1,90 (d, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H). |
| A-8 |  | N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 381,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,44-8,43 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,26-4,23 (d, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04-2,01 (d, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H). |
| A-9 |  | N-[1-(5'-cloro-5-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 381,2 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,56-8,54 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,26-4,22 (d, 2H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,14-2,11 (d, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H). |
| A-10 |  | N-[1-(3,5'-dicloro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 401,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64-8,63 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,21-4,18 (d, 2H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,88-1,84 (d, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H). |

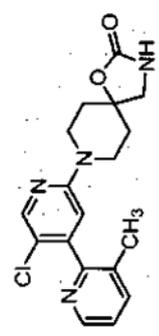
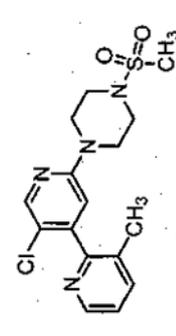
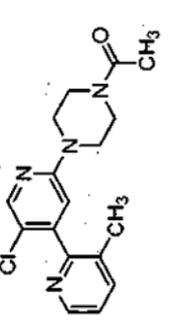
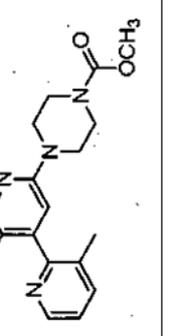
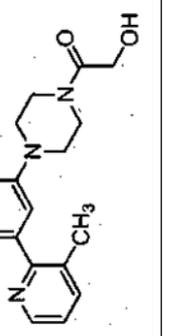
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|--|
| A-11 |  | N-[1-(5,5-dicloro-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 401,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,77 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 7,11-7,10 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,21-4,18 (d, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,88-1,86 (d, 2H), 1,40-1,38 (m, 2H). |
| A-12 |  | N-[1-(3,5,5-tricloro-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 434,9 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,49-8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,15-7,14 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,24-4,20 (d, 2H), 3,47-3,46 (m, 1H), 3,08-3,02 (t, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,92-1,89 (d, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H). |
| A-13 |  | N-[1-[5'-cloro-5-(trifluorometil)-2,4'-bipiridin-2'-il]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 435,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,41-8,38 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, 1H), 7,14-7,18 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,24-4,21 (d, 2H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,06-3,00 (t, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,90-1,87 (d, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H). |
| A-14 |  | N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 395,3 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,13-7,12 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,21-4,17 (d, 2H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,88-1,85 (d, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H). |
| A-15 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 367,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,64-8,63 (d, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,68-7,66 (d, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 6,97-6,94 (d, 1H), 4,21-4,17 (d, 2H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H). |

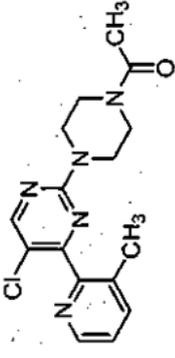
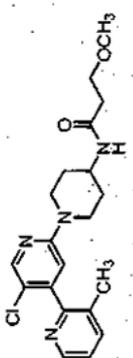
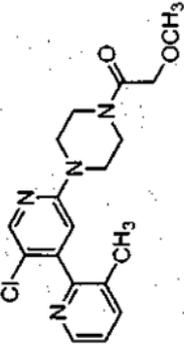
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|------------|---|----------------|--|
| A-16 | | N-[1-(3-cloro-3-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 381,4 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,45-8,44 (d, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,14-7,12 (d, 1H), 6,97-6,94 (d, 1H), 4,15-4,12 (d, 2H), 2,30-2,94 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H). |
| A-17 | | N-[1-(5,5'-dicloro-3-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 419,3 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,68 (d, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,13-7,11 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,20-4,17 (d, 2H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,04-3,98 (d, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,88-1,85 (d, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H). |
| A-18 | | N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ii]metanosulfonamida | 385,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,73 (d, 1H), 8,23 (d, 1 H), 7,93-7,88 (m, 1 H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,14-7,12 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,23-4,19 (d, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,90-1,87 (d, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H). |
| A-19 | | 6-[4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-ii]nicotinonitrilo | 391,1 | RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,54 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) 8,44 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,97, 2,40 Hz, 1 H); 7,63 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 6,48 - 6,69 (m, 2 H) 3,80 - 3,88 (m, 4 H) 3,66 - 3,78 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H). |
| A-20 | | 8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-3-metil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-2-ona | 373,20 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 3,75 - 3,89 (m, 2 H) 3,43-3,57 (m, 2 H) 3,35 (s, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,69-1,84 (m, 4 H). |

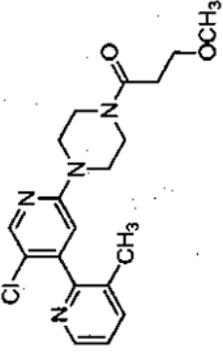
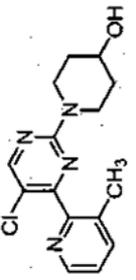
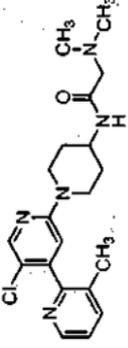
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|--|
| A-21 |  | 8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decan-2-ona | 359,00 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 4,0 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 3,71 - 3,89 (m, 2 H) 3,48 (ddd, J = 13,3, 9,2, 3,5 Hz, 2 H) 3,31 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,68 - 1,86 (m, 4 H). |
| A-22 |  | 5'-cloro-3-metil-2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina | 367,00 | RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 3,58-3,75 (m, 4 H) 3,08-3,25 (m, 4 H) 2,90 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H). |
| A-23 |  | 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridina | 330,82 | RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,41 - 8,54 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 3,56 - 3,65 (m, 2 H) 3,43-3,55 (m, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H). |
| A-24 |  | 4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de metilo | 347,00 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,50 - 3,59 (m, 4 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 2,12 (s, 3 H). |
| A-25 |  | 2-[4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-oxoetanol | 347,00 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,34-8,55 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 4,62 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 4,13 (d, 2 H) 3,56 (s a. 6 H) 3,40-3,49 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H). |

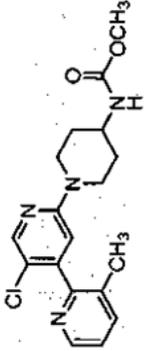
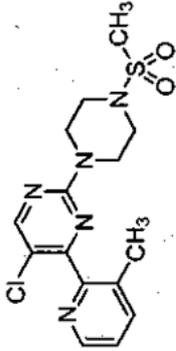
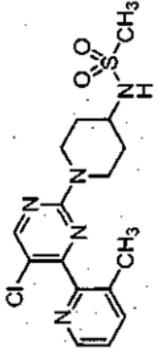
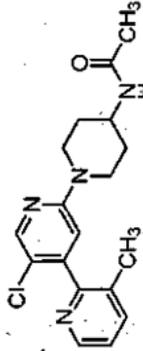
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------------|---|
| A-26 |  | 2-(4-acetilpiperazin-1-yl)-5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-yl)pirimidina | 332,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,46-8,47 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55-7,57 (d, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 4H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). |
| A-27 |  | N-[1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-metoxipropanamida | 389,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 3,79 Hz, 1 H); 8,21 (s, 1 H) 7,81 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,71, 4,67 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 4,18 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,76 - 3,87 (m, 1 H) 3,51 (t, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 2,95 - 3,04 (m, 2 H) 2,28 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,75 (dd, J = 13,14, 3,28 Hz, 2 H) 1,28-1,40 (m, 2 H). |
| A-28 |  | 5-cloro-2'-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina | 361,20/ 363,00 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 - 8,56 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 3,41 - 3,66 (m, 8 H) 3,29 (s, 3H) 2,12 (s, 3H). |

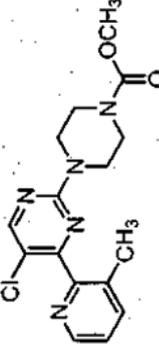
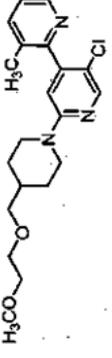
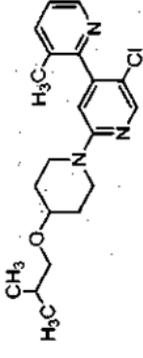
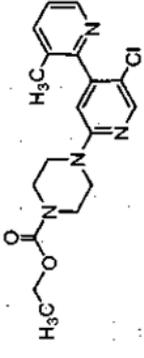
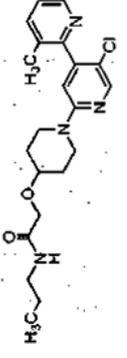
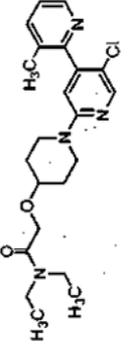
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|--|
| A-29 |  | 5-cloro-2-[4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-yl]-3-metil-2,4'-bipiridina | 375,20 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,42 - 8,55 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 3,41 - 3,68 (m, 10 H) 3,29 (s, 3H) 2,12 (s, 3H). |
| A-30 |  | 1-[5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol | 304,78 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,42-8,48 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45-7,57 (dd, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 4,23-4,33 (m, 2H), 3,87-3,88 (m, 1H), 3,10-3,46 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H). |
| A-31 |  | N-(1-(5-cloro-3-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida | 388,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 4,23 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,80 - 3,93 (m, 1 H) 2,95 (t, J = 11,62 Hz, 2 H) 2,83 (s, 2 H) 2,18 (s, 6 H) 2,13 (s, 3 H) 1,68-1,77 (m, 2 H) 1,45 (cd, J = 12,00, 11,81, 3,79 Hz, 2 H). |

(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|--|
| A-32 |  | [1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piriperidin-4-il]carbamato de metilo | 361,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.47 (dd, J = 4,67, 0,88 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 7,83,4,80 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 4,20 (d, J = 13,14 Hz, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 3,47-3,61 (m, 1 H) 2,97 (t, J = 11,75 Hz, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,77 (dd, J = 12,76, 2,91 Hz, 2 H) 1,29 - 1,41 (m, 2H). |
| A-33 |  | 5-cloro-4-(3-metilpiriperidin-2-il)-2-[4-(metilsulfonil)piriperazin-1-il]pirimidina | 367,86 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,38-8,56 (d, 1H), 8,31 (s, 1 H), 7,52-7,64 (d, 1 H), 7,17-7,27 (m, 1 H), 3,89-4,00 (m, 4H), 3,11-3,31 (m, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,18 (s, 3H). |
| A-34 |  | N-[1-[5-cloro-4-(3-metilpiriperidin-2-il)pirimidin-2-il]piriperidin-4-il]metanosulfonamida | 381,89 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,53-8,62 (dd, 1H), 8,39-8,40 (d, 1H), 7,61-7,63 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 6,93-7,00 (d, 1 H), 4,63-4,81 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 2H), 3,51-3,69 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H). |
| A-35 |  | N-[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piriperidin-4-il]acetamida | 345,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.47 (dd, J = 4,80, 1,01 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 4,18 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,74-3,86 (m, 1 H) 2,95 - 3,05 (m, 2H) 2,12 (s, 3H) 1,78 (s, 3 H) 1,71 -1,80 (m, 2 H) 1,27- 1,39 (m, 2 H). |

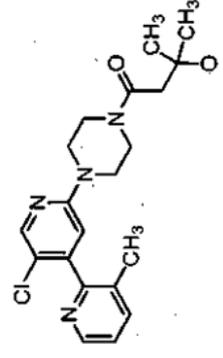
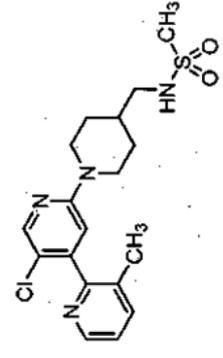
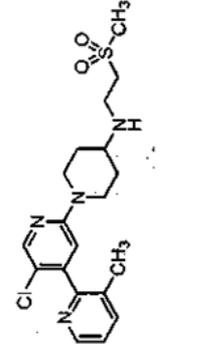
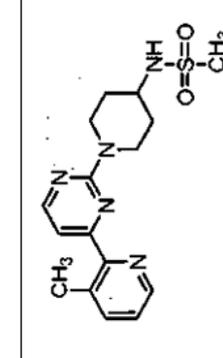
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|---|
| A-36 |  | 4-[5-cloro-4-(3-metilpiperidin-2-il)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo | 348,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,47-8,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,55-7,57 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 1 H), 3,73-3,76 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). |
| A-37 |  | 5-cloro-2'-(4-[(2-metoxietil)metil]piperidin-1-il)-3-metil-2,4'-bipiridina | 376 | ND |
| A-38 |  | 5-cloro-2'-(4-isobutoxipiperidin -1-il)-3-metil-2,4'-bipiridina | 360 | ND |
| A-39 |  | 4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazina-1-carboxilato de etilo | 361 | ND |
| A-40 |  | 2-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]oxi]-N-propilacetamida | 403 | ND |
| A-41 |  | 2-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]oxi]-N,N-dietilacetamida | 417 | ND |

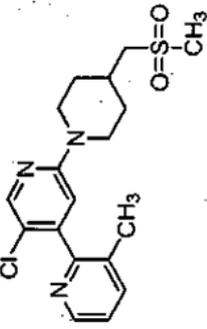
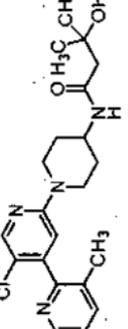
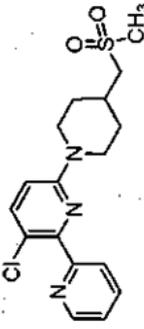
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|------------|---|----------------|--|
| A-42 | | N-terc-butil-2-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-il]oxi]acetamida | 417 | ND |
| A-43 | | 5'-cloro-2'-[4-(2,2-dimetilpropanoil)piperazin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina | 373 | ND |
| A-44 | | 5'-cloro-2'-(4-isobutirilpiperazin-1-il)-3-metil-2,4'-bipiridina | 359 | ND |
| A-45 | | N-[1-(5-cloro-4-piridin-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 390,1 (M + Na) | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,68-8,70 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,70-7,72 (d, 1H), 7,31-7,34 (t, 1H), 4,60-4,63 (d, 2H), 4,18-4,20 (d, 1H), 3,53-3,57 (t, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,99-2,02 (d, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H). |
| A-46 | | 2-[4-(5-bromopirimidin-2-il)piperazin-1-il]-5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridina | 446,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49 - 8,56 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 3,81 (dd, J = 6,32, 4,04 Hz, 4 H) 3,64 (d, J = 5,56 Hz, 4H) 2,13 (s, 3 H). |

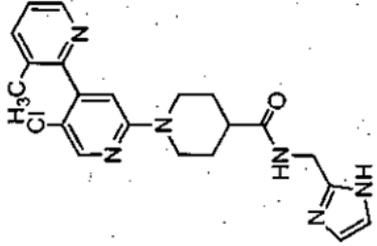
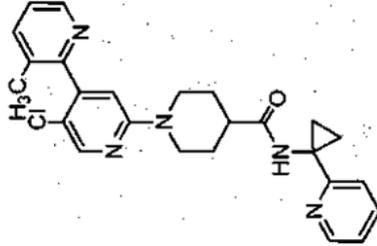
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|---|
| A-47 |  | 4-[4-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol | 389,20 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,48 (d, J = 3,5 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 3,54 - 3,67 (m, 6 H) 3,45 - 3,54 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,18 (s, 6 H). |
| A-48 |  | N-([1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metil)metano sulfonamida | 395,10 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,43-8,62 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,28 - 7,30 (m, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 4,41 - 4,56 (m, 1 H) 4,31 - 4,34 (d, J = 13,59 Hz, 2H) 3,03 (t, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,85 (td, J = 12,69, 2,40 Hz, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 1,79 - 1,92 (m, 3 H) 1,20 - 1,29 (m, 2 H) |
| A-49 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(metilsulfonil)etil]piperidin-4-amina | 409,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,47 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 7,58, 4,80 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 4,16 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,22 (t, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 2,87 - 3,01 (m, 4 H) 2,72 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 2,12 (s, 3 H) 1,84 (d, J = 10,61 Hz, 2 H) 1,19-1,29 (m, 2 H) 1,16 (t, J = 7,20 Hz, 1 H). |
| A-50 |  | N-([1-(4-(3-metilpiperidin-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 348,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,53-8,62 (dd, 1H), 8,39-8,40 (d, 1H), 7,61-7,63 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 6,93-7,00 (d, 1H), 4,63-4,81 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 2H), 3,51-3,69 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 2H). |

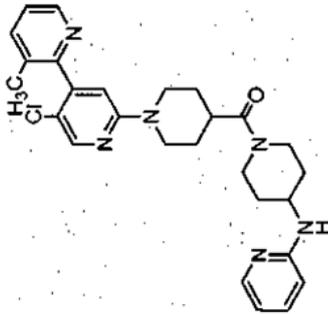
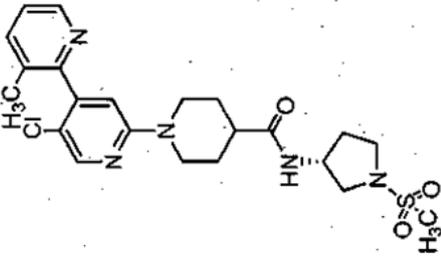
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|--|
| A-51 |  | 5'-cloro-3-metil-2'-(4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il)-2,4'-bipiridina | 380,1 | RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 - 1,38 (m, 2 H) 1,88 (s a, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,22 (s, 1 H) 2,87-2,96 (m, 2H) 2,98 (s, 3H) 3,12 (d, J = 5,86 Hz, 2 H) 4,25 (d, J = 12,69 Hz, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,37 (dd, J = 7,81, 4,88 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,47 (d, J = 4,39 Hz, 1 H). |
| A-52 |  | N-(1-(5'-cloro-3-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)piperidin-4-il)-3-hidroxi-3-metilbutanamida | 403,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (dd, J = 4,80, 1,01 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,84 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,83, 4,80 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 4,14-4,21 (m, 2 H) 3,78-3,91 (m, 1 H) 2,97 - 3,06 (m, 2H) 2,17 (s, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,74-1,80 (m, 2H) 1,29-1,42 (m, 2 H) 1,13 (s, 6H). |
| A-53 |  | 3-cloro-6-(4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il)-2,2'-bipiridina | 366,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,01 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,25 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,17 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 3,13 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 2,97 - 3,02 (m, 3 H) 2,86-2,97 (m, 2 H) 2,13-2,28 (m, 1 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 1,24 - 1,39 (m, 2 H). |

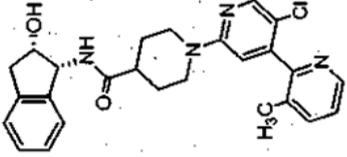
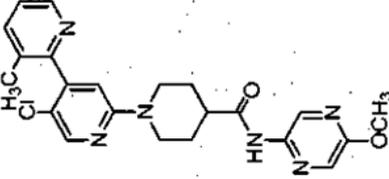
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|--------------------|
| A-54 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)piperidina-4-carboxamida | 411 | ND |
| A-55 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(1-piridin-2-ilciclopropil)piperidina-4-carboxamida | 448 | ND |

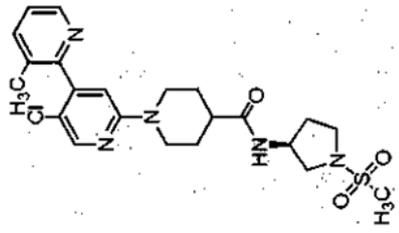
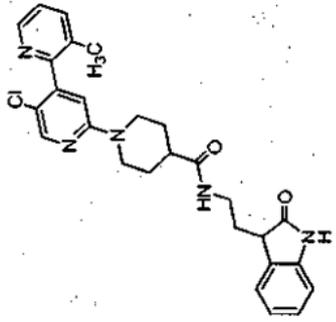
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|-----------------------|--------------------|
| A-56 |  <p>The structure shows a central piperidine ring connected via its nitrogen atom to a carbonyl group. This carbonyl group is further connected to another piperidine ring. The second piperidine ring is substituted at the 4-position with a pyridine ring. The first piperidine ring is substituted at the 1-position with a 2,4'-bipyridine system, where the 2-position of the first pyridine ring is substituted with a methyl group and a chlorine atom, and the 4-position is connected to the second pyridine ring.</p> | N-(1-((5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piridin-4-il)carbonyl)piperidin-4-il)piridin-2-amina | 491 | ND |
| A-57 |  <p>The structure shows a central piperidine ring connected via its nitrogen atom to a carbonyl group. This carbonyl group is further connected to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted at the 1-position with a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). The piperidine ring is substituted at the 1-position with a 2,4'-bipyridine system, where the 2-position of the first pyridine ring is substituted with a methyl group and a chlorine atom, and the 4-position is connected to the second pyridine ring.</p> | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]piperidina-4-carboxamida | 478 | ND |

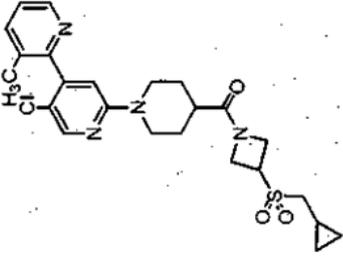
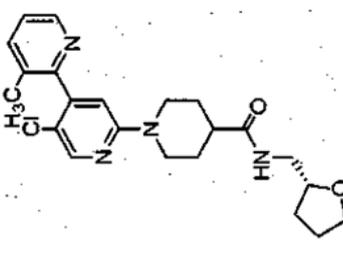
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-58 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperidina-4-carboxamida | 463 | ND |
| A-59 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(5-metoxipirazina-2-il)piperidina-4-carboxamida | 439 | ND |

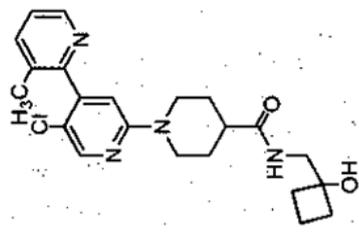
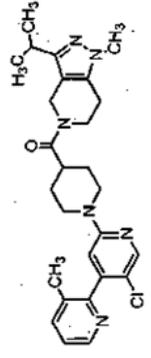
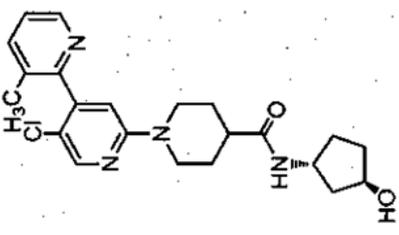
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-60 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]piperidina-4-carboxamida | 478 | ND |
| A-61 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)etil]piperidina-4-carboxamida | 490 | ND |

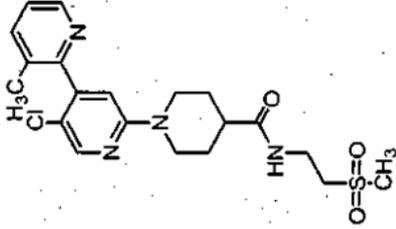
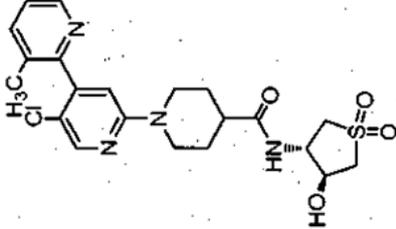
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|--------------------|
| A-62 |  | 5'-cloro-2'-[4-((3-[(ciclopropilmetil)sulfonil]azetidil-1-il)carbonil)piperidin-1-il]-3-metil-2,4'-bipiridina | 489 | ND |
| A-63 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2-il)-N-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]piperidina-4-carboxamida | 415 | ND |

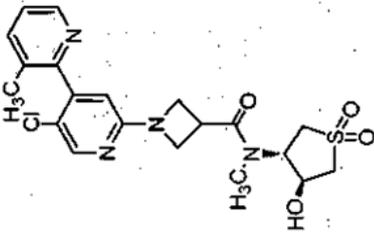
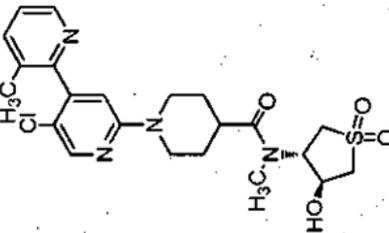
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-64 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridín-2'-il)-N-[(1-hidroxiciclobutil)metil]piperidina-4-carboxamida | 415 | ND |
| A-65 |  | 5-cloro-2'-{4-[(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-yl)carbonyl]piperidin-1-il}-3-metil-2,4'-bipiridina | 493 | ND |
| A-66 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridín-2'-il)-N-[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]piperidina-4-carboxamida | 415 | ND |

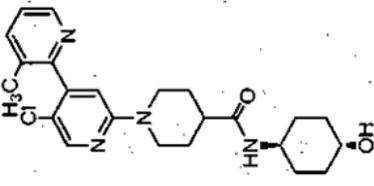
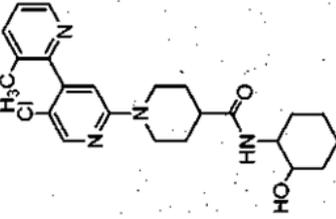
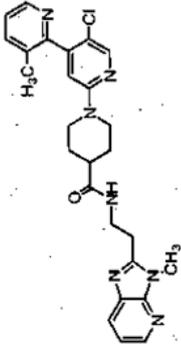
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-67 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(metilsulfoni)etil]piperidina-4-carboxamida | 437 | ND |
| A-68 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[3(S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil]piperidina-4-carboxamida | 465 | ND |

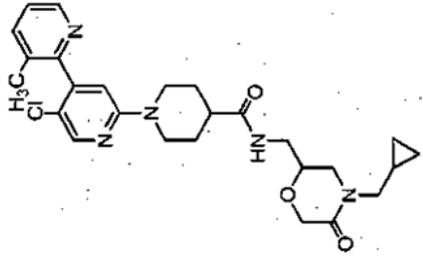
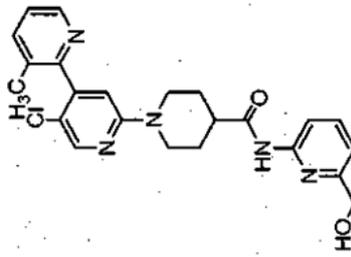
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------------|--------------------|
| A-69 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]-N-metilazetidina-3-carboxamida | 451 | ND |
| A-70 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(3S,4S)-4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil]-N-metilpiperidina-4-carboxamida | 479 | ND |

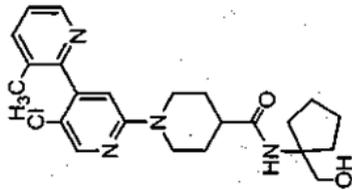
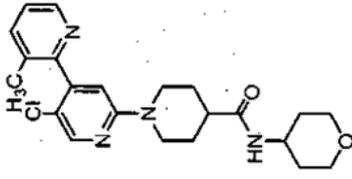
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|--------------------|
| A-71 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(trans-4-hidroxíciclohexil) piperidina-4-carboxamida | 429 | ND |
| A-72 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(2-hidroxíciclohexil) piperidina-4-carboxamida | 429 | ND |
| A-73 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[2-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piperidin-2-yl)etil] piperidina-4-carboxamida | 490 | ND |

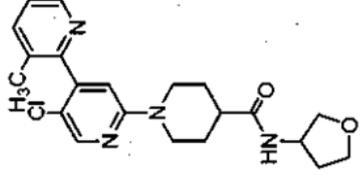
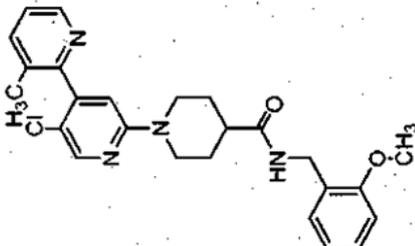
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-74 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(4-(ciclopropilmetil)-5-oxomorfolin-2-il]metil]piperidina-4-carboxamida | 498 | ND |
| A-75 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida | 438 | ND |

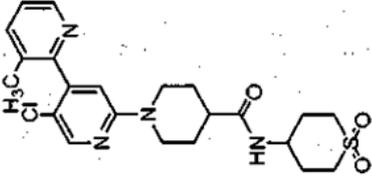
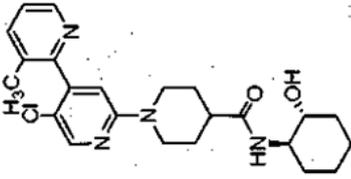
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-76 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]piperidina-4-carboxamida | 429 | ND |
| A-77 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-4-carboxamida | 415 | ND |

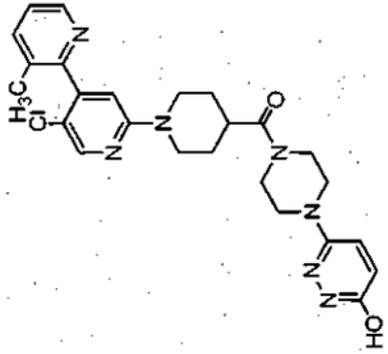
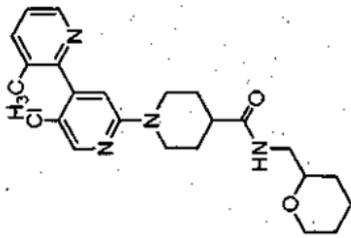
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-78 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(tetrahidrofurano-3-il)piperidina-4-carboxamida | 401 | ND |
| A-79 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(2-metoxibencil)piperidina-4-carboxamida | 451 | ND |

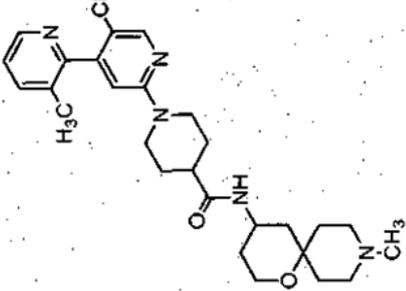
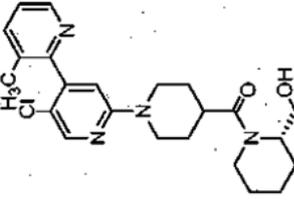
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|--------------------|
| A-80 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(1,1-dioxido-tetrahydro-2H-tiopirán-4-il)piperidina-4-carboxamida | 463 | ND |
| A-81 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]piperidina-4-carboxamida | 429 | ND |

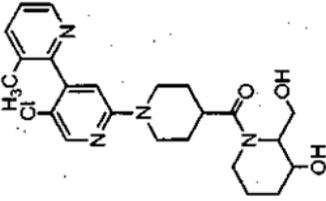
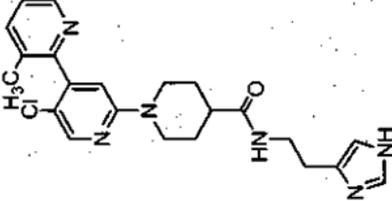
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|--------------------|
| A-82 |  | 6-(4-((1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piridazin-3-ol)carbonil)piriperazin-1-il)piridina-4-il | 494 | ND |
| A-83 |  | 1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)piridina-4-carboxamida | 429 | ND |

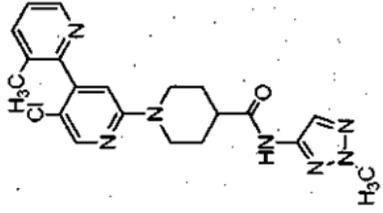
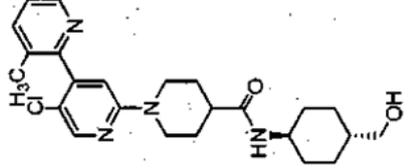
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|-----------------------|--------------------|
| A-84 |  | 1-(5-chloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(9-metil-1-oxa-9-azaespiro[5.5]undec-4-il)piperidina-4-carboxamida | 498 | ND |
| A-85 |  | [(2S)-1-[[1-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-il]carbonil]piperidin-2-il]metanol | 429 | ND |

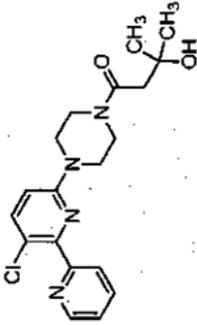
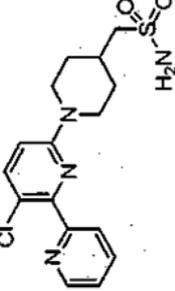
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|-----------------------|--------------------|
| A-86 |  | 1-[[1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2-il)piperidin-4-il]carbonil]-2-(hidroximetil)piperidin-3-ol | 445 | ND |
| A-87 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]piperidina-4-carboxamida | 425 | ND |

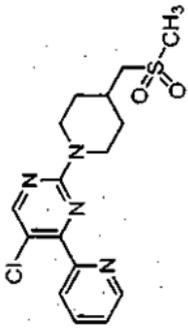
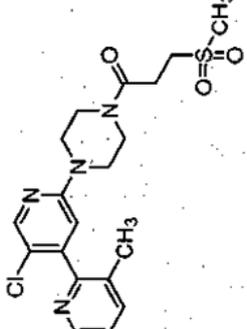
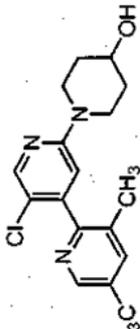
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------|
| A-88 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piperidina-4-carboxamida | 412 | ND |
| A-89 |  | 1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-N-[(trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]piperidina-4-carboxamida | 443 | ND |

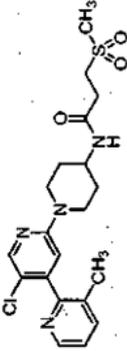
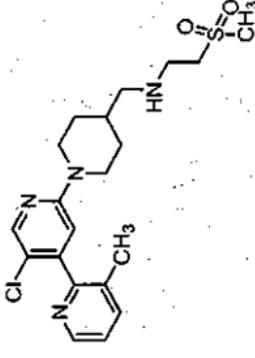
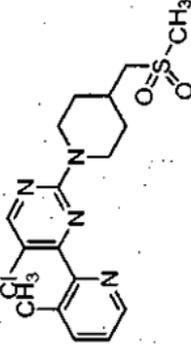
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|---|
| A-90 |  | 4-[4-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol | 375,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (d, J = 3,90 Hz, 1 H) 7,92 (t, J = 7,56 Hz, 1 H) 7,68-7,77 (m, 2 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 6,96 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 4,77 (s a, 1 H) 3,60 - 3,70 (m, 5 H) 3,51 - 3,60 (m, 5 H) 1,20 (s, 6 H). |
| A-91 |  | 1-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 367,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,43 (dddd, J = 7,58, 4,80, 1,26 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,82 (s, 2 H) 4,26 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 2,95 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,88 (m, J = 12,88, 12,88 Hz, 2H) 2,07-2,19 (m, 1 H) 1,92 (m, J = 3,79 Hz, 2H) 1,21 - 1,37 (m, 2 H). |

(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|-----------------------|---|
| A-92 |  | 5-cloro-2-{4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il}-4-piridin-2-ilpirimidina | 367,2 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,68-8,69 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 7,79-7,81 (d, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 4,55-4,59 (d, 2H), 3,11-3,13 (m, 4H), 2,99-3,04 (m, 2H), 2,35 (s, 1H), 1,89-1,92 (d, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H). |
| A-93 |  | 5-cloro-3-metil-2'-{4-[3-(metilsulfonil)propanoil]piperazin-1-il}-2,4'-bipiridina | 423 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44 - 8,52 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 3,49 - 3,70 (m, 8 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 2,80 - 2,90 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H). |
| A-94 |  | 1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-ol | 318,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,83-3,80 (s a, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H). |

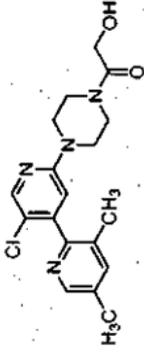
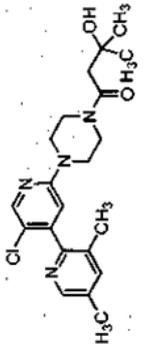
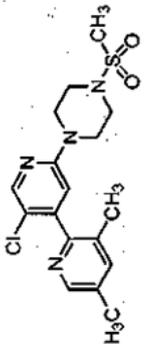
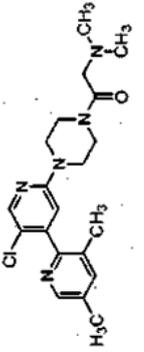
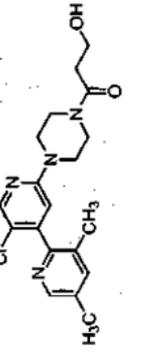
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|---|
| A-95 |  | N-[1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonil)propanamida | 437,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,47 (d, J = 4,29 Hz, 1 H); 8,21 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,58, 4,80 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 4,18 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,77 - 3,90 (m, 1 H) 3,31 (t, J = 7,70 Hz, 2 H) 3,02 (t, J = 11,37 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,51-2,57 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,78 (dd, J = 12,51,2,65 Hz, 2H) 1,29-1,42 (m, 2 H). |
| A-96 |  | N-[1-(5-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metil-2-(metilsulfonil)etanamina | 423,15 | RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,46 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 7,32 Hz, 1 H) 7,27 - 7,46 (m, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 4,22 - 4,34 (m, 2 H) 3,01 (s, 3H) 2,94 - 2,99 (m, 3 H) 2,73 - 2,91 (m, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,72-1,80 (m, 2H) 1,62-1,69 (m, 1H) 1,09- 1,19-1,24 (m, 4 H) 0,76-0,96 (m, 1 H). |
| A-97 |  | 5-cloro-4-(3-metilpiridin-2-il)-2-{4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il}pirimidina | 381,4 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,47-8,48 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,55-7,56 (dd, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 4,66-4,69 (d, 1H), 2,88-2,92 (m, 7H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,97 (m, 2 H), 1,26-1,37 (m, 2H). |

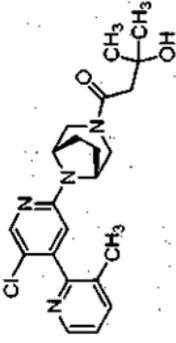
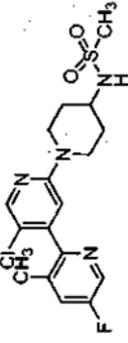
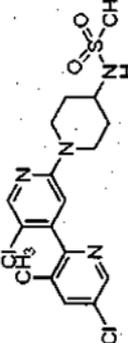
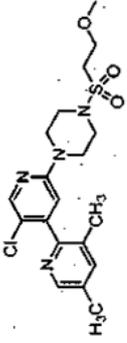
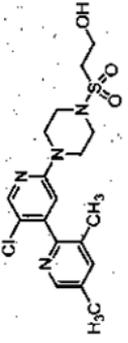
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|------------|---|----------------|---|
| A-98 | | 5-cloro-3,5-dimetil-2'-{4-[(metilsulfonil)metil]piperidin-1-il}-2,2,4'-bipiridina | 394,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 7H), 2,32-2,28 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H). |
| A-99 | | 3-cloro-6-{4-[3-(metilsulfonil)propanoil]piperazin-1-il}-2,2'-bipiridina | 409,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,92 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,44 (dddd, J = 7,52, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,57 - 3,65 (m, 6 H) 3,54 (d, J = 5,56 Hz, 2 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 2,81 - 2,89 (m, 2 H). |
| A-100 | | 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina | 345,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 6H), 3,59-3,56 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 6H). |
| A-101 | | 4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de metilo | 361,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 8H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). |

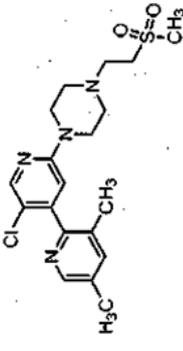
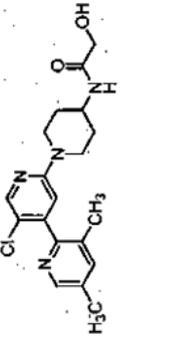
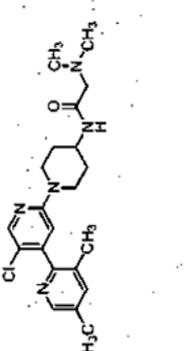
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|-------------------|--|
| A-102 |  | 2-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1- il]-2-oxoetanol | 361,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,21-4,20 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 5H), 3,38-3,36 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). |
| A-103 |  | 4-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-2-metil-4- oxobutan-2-ol | 425,1 (M+Na) | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,63-3,44 (m, 6H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,37 (s, 6H). |
| A-104 |  | 5-cloro-3,5-dimetil-2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]- 2,4-bipiridina | 381,10/ 383,05 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,34-3,32 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). |
| A-105 |  | 2-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1- il]-N,N-dimetil-2-oxoetanamina | 388,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75-3,68 (m, 4H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). |
| A-106 |  | 3-oxopropan-1-ol 3-[4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin- 2'-il)piperazin-1-ol | 397,2 (M+Na) | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,90-3,89 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,62-3,51 (m, 6H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). |

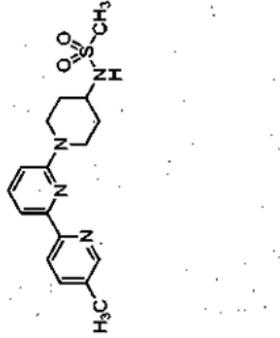
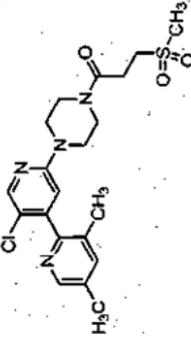
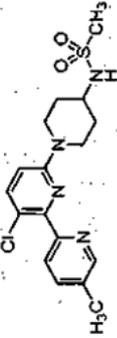
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|--|
| A-107 |  | 1-[(1R, 5S)-8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona | 397,2 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,56-8,58 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,66-7,68 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,35-4,38 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,06-3,09 (d, 1H), 2,51-2,55 (d, 1H), 2,36-2,40 (d, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,77-1,78 (m, 3H), 1,31-1,34 (d, 6H). |
| A-108 |  | N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 399,10 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50 (s, 1H) 8,22 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,77 (s, 1H) 7,10 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 4,20 (d, J = 13,64 Hz, 2H) 3,43 (s a, 2H) 2,95-3,08 (m, 2H) 2,95 (d, J = 1,52 Hz, 3H) 2,16 (s, 3H) 1,79-1,93 (m, 2H) 1,33-1,49 (m, 2H). |
| A-109 |  | N-[1-(5',5'-dicloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 415,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,54 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 8,21 (s, 1H) 7,98 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 7,33 Hz, 1H) 6,85 (s, 1H) 4,18 (d, J = 14,15 Hz, 2H) 3,43 (s a, 1H) 2,95 - 3,09 (m, 2H) 2,93 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 1,80-1,91 (2H) 1,30- 1,46 (m, 2H). |
| A-110 |  | 5'-cloro-2'-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]piperazin-1-il}-3,5-dimetil-2,4'-bipiridina | 425,0 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,77-3,74 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 4H), 3,38-3,36 (m, 7H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). |
| A-111 |  | 2'-{4-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il}sulfonil]etanol | 411,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,03-6,02 (m, 2H), 3,89-3,64 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 4H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). |

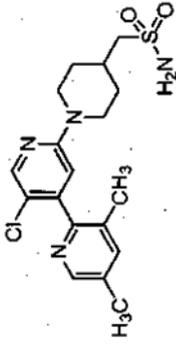
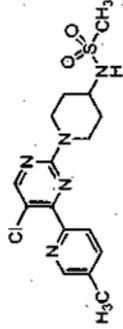
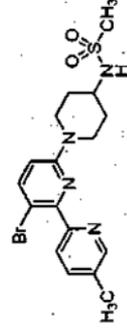
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|-------------------|--|
| A-112 |  | 5-cloro-3,5-dimetil-2'-{4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina | 431,3 (M+Na) | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,26-3,24 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,61-2,59 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). |
| A-113 |  | N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2-il)piperidin-2-il]-2-hidroxiacetamida | 375,10/ 377,20 | RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 5,37 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 13,4 Hz, 2 H) 3,82 - 3,95 (m, 1 H) 3,78 (d, J = 5,8 Hz, 2 H) 2,94 (t, J = 11,6 Hz, 2H) 2,32 (s, 3H) 2,09 (s, 3 H) 1,72 (d, J = 10,1 Hz, 2H) 1,48 (m, J = 11,9, 11,8, 11,8, 3,7 Hz, 2H). |
| A-114 |  | N-(1-(5'-cloro-3,5-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2-il)piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida | 402,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,98-3,96 (s a, 1 H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H). |

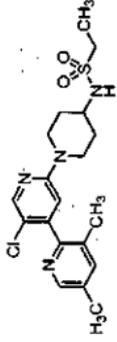
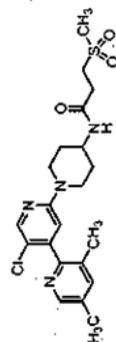
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|-----------------------|--|
| A-115 |  | N-[1-(5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 347,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, J = 1,52 Hz, 1 H); 8,20 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J = 8,08, 2,02 Hz, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J = 7,71, 1,14 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 1H) 2,98-3,07 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 1,93 (dd, J = 12,76, 2,65 Hz, 2H) 1,39-1,53 (m, 2 H). |
| A-116 |  | 5'-cloro-3,5-dimetil-2'-[4-[3-(metilsulfonil)propanoil]piperazin-1-il]-2,4'-bipiridina | 437,20 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 3,43 - 3,69 (m, 8 H) 3,23 - 3,39 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,09 (s, 3H). |
| A-117 |  | N-[1-(3-cloro-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 381,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,72 (dd, J = 7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,19 (d, J = 13,39 Hz, 2H) 3,35-3,47 (m, 1 H) 2,95 - 3,04 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 1,88 (dd, J = 12,51, 2,91 Hz, 2 H) 1,35- 1,46 (m, 2H). |

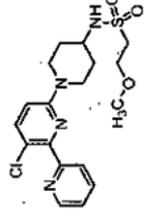
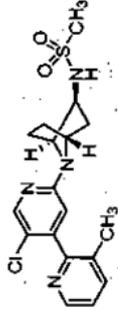
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|-----------------|---|
| A-118 |  | 1-[1-(5-cloro-3,5-dimetil-2-yl)pirididn-2-yl]piperidin-4-yl]metanosulfonamida | 395,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 8,18 (s, 1H) 7,57 (s, 1 H) 6,82 (s, 2 H) 6,76 (s, 1 H) 4,25 (d, J = 14,15 Hz, 2 H) 2,95 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 2,85 (t, J = 11,87 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,10-2,19 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 1,90 (d, J = 11,37 Hz, 2 H) 1,28 (m, J = 12,25, 12,25, 12,25, 3,16 Hz, 2 H). |
| A-119 |  | N-[1-(5-cloro-4-(5-metilpirididin-2-yl)pirimidin-2-yl)piperidin-2-yl]piperidin-4-yl]metanosulfonamida | 382,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,60 (s, 1 H), 8,29 (s, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 4,62-4,65 (m, 2H), 4,14-4,16 (d, 2H), 3,52-3,56 (m, 1 H), 3,01-3,08 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H). |
| A-120 |  | N-[1-(3-bromo-5-metil-2,2-bipirididin-6-yl)piperidin-4-yl]metanosulfonamida | 425,0/ 427,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,78 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,69-7,73 (m, 1 H) 7,54 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 13,14 Hz, 2 H) 3,36-3,47 (m, 1 H) 2,94 - 3,03 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 1,83- 1,92 (m, 2 H) 1,34-1,46 (m, 2 H). |

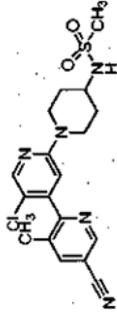
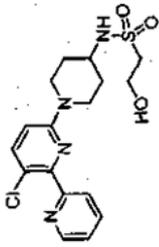
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|--|
| A-121 |  | N-[1-(5-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]jetanosulfonamida | 409,20 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 4,19 (d, J = 13,4 Hz, 2 H) 3,33-3,46 (m, 1 H) 2,85 - 3,10 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,70 - 1,90 (m, 2 H) 1,33-1,54 (m, 2 H) 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). |
| A-122 |  | N-[1-(5-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonil)propanamida | 451,20 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,30 (d, J = 1,3 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 4,16 (d, J = 13,4 Hz, 2 H) 3,76-3,89 (m, 1 H) 3,25 - 3,37 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,52-2,58 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,77 (dd, J = 12,9, 3,0 Hz, 2 H) 1,28-1,45 (m, 2 H). |

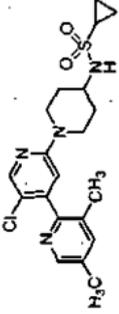
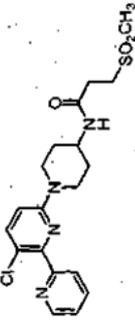
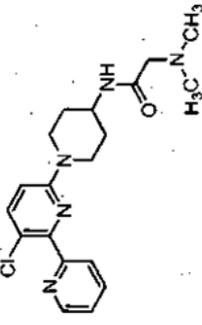
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|----------------|---|
| A-123 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-metoxietanosulfonamida | 411,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,62 - 8,67 (m, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,43 (ddd, J = 7,52, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,19 (d, J = 13,14 Hz, 2 H) 3,65 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,41 (dd, J = 10,99, 4,17 Hz, 1 H) 3,31 (d, J = 12,88 Hz, 2 H) 3,25 - 3,27 (m, 3 H) 2,98 (t, J = 11,24 Hz, 2 H) 1,87 (dd, J = 13,26, 3,41 Hz, 2 H) 1,33-1,49 (m, 2 H). |
| A-124 |  | N-[(3-endo)-8-(5'-cloro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanosulfonamida | 407,5 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,45-8,46 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,43-4,53 (m, 3H), 3,59-3,60 (d, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H). |

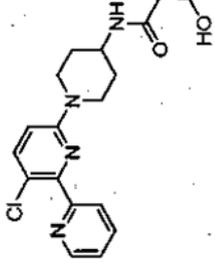
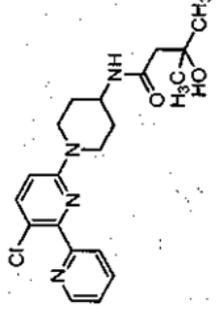
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|--|
| A-125 |  | N-[1-(5'-cloro-5-ciano-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 406,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,95 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 4,16 (s a, 2 H) 3,43 (s a, 1 H) 2,95 - 3,10 (m, 2H) 2,93 (s, 3H) 2,17 (s, 3H) 1,82-1,90 (m, 2H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H). |
| A-126 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-hidroxietanosulfonamida | 397,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,88 (t, J = 5,94 Hz, 1 H) 4,19 (d, J = 13,64 Hz, 2H) 3,69-3,79 (m, 2H) 3,42 (m, J = 8,59 Hz, 1 H) 3,20 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 2,92 - 3,05 (m, 2 H) 1,87 (dd, J = 13,14, 3,03 Hz, 2 H) 1,33- 1,48 (m, 2 H). |

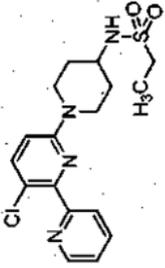
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|-------------------|---|
| A-127 |  | N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-ii]ciclopropanosulfonamida | 421,15/ 423,10 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 4,19 (d, J = 13,4 Hz, 2 H) 3,38 - 3,52 (m, 1 H) 2,99 (t, J = 11,6 Hz, 2 H) 2,53 - 2,64 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,09 (s, 3H) 1,88 (d, J = 10,6 Hz, 2 H) 1,36-1,53 (m, 2 H) 0,85-1,00 (m, 4 H). |
| A-128 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)]piperidin-4-ii]-3-(metilsulfoni)propanamida | 423,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,64-7,72 (m, 2 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,01 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,75 - 3,91 (m, 1 H) 3,24-3,36 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,49 - 2,57 (m, 2 H) 1,80 (dd, J = 13,01,2,91 Hz, 2H) 1,28-1,44 (m, 2H). |
| A-129 |  | N-(1-(3-cloro-[2,2'-bipiridin]-6-il)]piperidin-4-il)-2-(dimetilamino)acetamida | 374,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,26 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,23 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,80-3,94 (m, 1 H) 2,89-3,01 (m, 2 H) 2,83 (s, 1 H) 2,18 (s, 6H) 1,74 (dd, J = 12,51, 2,91 Hz, 2 H) 1,47 (cd, J = 11,92, 3,92 Hz, 2 H). |

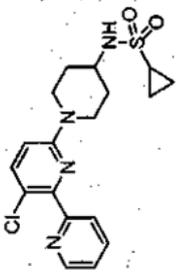
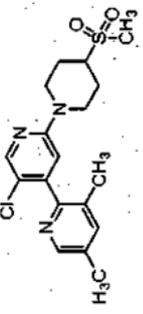
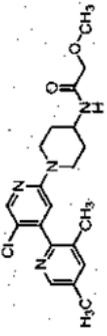
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------------|--|
| A-130 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-3-hidroxiopropanamida | 360,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 3 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,26 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,26 (d, J = 13,39 Hz, 2H) 3,83-3,97 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 2,88-2,99 (m, 2 H) 1,73 (dd, J = 12,38, 2,78 Hz, 2 H) 1,49 (cd, J = 12,00, 3,92 Hz, 2H). |
| A-131 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-3-hidroxi-3-metilbutanamida | 389,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,26 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 4,18 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,85 (m, J = 11,87 Hz, 1 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 2,17 (s, 2 H) 1,79 (m, J = 10,11 Hz, 2H) 1,30-1,45 (m, 2 H) 1,13 (s, 6H). |

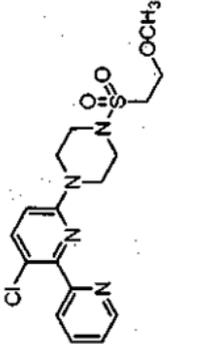
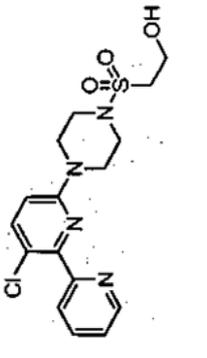
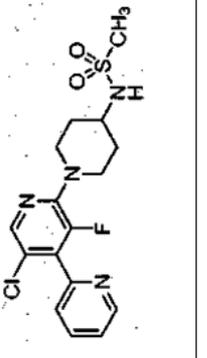
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------------|--|
| A-132 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]jetanosulfonamida | 381,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,64 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,01 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,20 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,34-3,45 (m, 1 H) 2,92 - 3,06 (m, 4 H) 1,86 (dd, J = 12,63, 2,78 Hz, 2 H) 1,35 - 1,49 (m, 2H) 1,19 (d, J = 7,33 Hz, 3 H). |

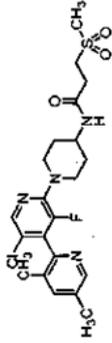
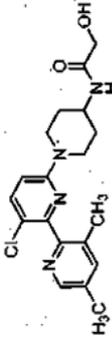
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|---|
| A-133 |  | N-[1-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]ciclopropanosulfonamida | 379,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) 7,91 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,43 (ddd, J = 7,58, 4,80, 1,26 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 4,20 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 3,37 - 3,51 (m, 1 H) 2,95 - 3,07 (m, 2 H) 2,57 (tt, J = 7,71, 5,18 Hz, 1 H) 1,90 (dd, J = 12,63, 3,03 Hz, 2 H) 1,38-1,52 (m, 2H) 0,90-0,96 (m, 4H). |
| A-134 |  | 5-chloro-3,5-dimetil-2'-[4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-2,4'-bipiridina | 380,4 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,51-4,48 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 5H), 1,89-1,83 (m, 2H). |
| A-135 |  | N-[1-(5'-cloro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-metoxiacetamida | 389,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 4,24 (d, J = 13,14 Hz, 2H) 3,84-3,96 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 2,89 - 2,98 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,09 (s, 3 H) 1,71 (dd, J = 12,51, 2,65 Hz, 2 H) 1,42-1,54 (m, 2 H). |

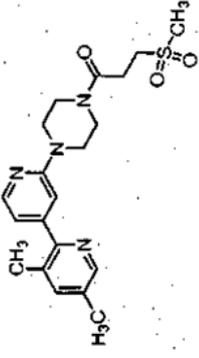
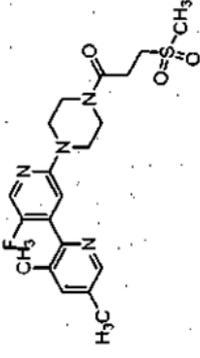
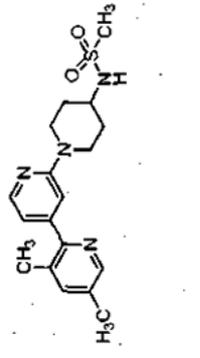
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|-----------------------|--|
| A-136 |  | 3-cloro-6-(4-[(2-metoxietil)sulfonil]piperazin-1-il)-2,2'-bipiridina | 397,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,92 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,44 (ddd, J = 7,52, 4,86, 1,01 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 8 H) 3,35 (t, J = 5,94 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,22 - 3,27 (m, 2H). |
| A-137 |  | 2-[[4-(3-cloro-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]sulfonil]etanol | 383,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,92 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,44 (td, J = 6,19, 1,01 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 5,02 (t, J = 5,43 Hz, 1 H) 3,75 (c, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,59 - 3,67 (m, 4 H) 3,24 - 3,30 (m, 4 H) 3,21 (t, J = 6,19 |
| A-138 |  | N-(1-(5'-cloro-3'-fluoro-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il)metanosulfonamida | 385,0 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 2,10 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 2,95 - 3,12 (m, 5H), 3,47-3,66 (m, 1H), 4,02 (d, J = 13,39 Hz, 2 H), 4,28 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,34-7,49 (m, 2 H), 7,84 (td, J = 7,71, 1,77 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 4,55 Hz, 1 H). |

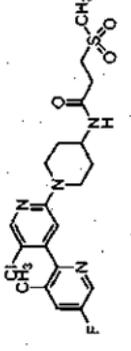
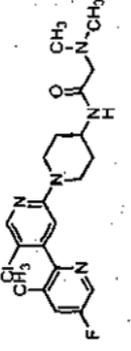
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|--|----------------|--|
| A-139 |  | N-(1-(5-chloro-3-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2-yl)piperidin-4-il)-3-(metilsulfonil)propanamida | 469,1 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,52 (dd, J = 12,51, 3,66 Hz, 2 H), 2,02 (d, J = 12,38 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,97 - 3,12 (m, 2 H), 3,42 (t, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,89 - 4,12 (m, 3 H), 5,63 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 0,76 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 1,26 Hz, 1 H). |
| A-140 |  | N-[1-(3-cloro-3',5'-dimetil-2,2'-bipiridin-6-il)piperidin-4-il]-2-hidroxiacetamida | 375,10 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,26 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 6,93 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 5,37 (t, J = 5,94 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 13,64 Hz, 2H) 3,82 - 3,94 (m, 1 H) 3,78 (d, J = 5,81 Hz, 2H) 2,91 (t, J = 11,49 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,72 (dd, J = 12,76, 2,91 Hz, 2H) 1,41 - 1,54 (m, 2 H). |

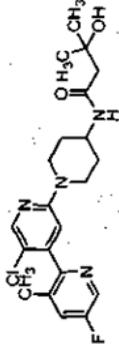
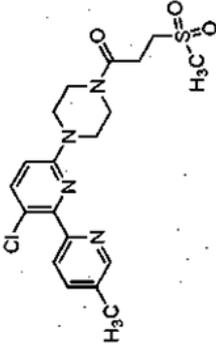
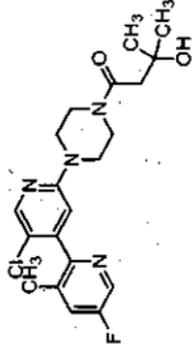
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|---|-----------------------|---|
| A-141 |  | 1-[4-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperazin-1-il]-3-(metilsulfonil)propan-1-ona | 403,1 | RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 6,79-6,84 (m, 2 H) 3,75-3,81 (m, 4 H) 3,58 - 3,66 (m, 4 H) 3,47 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 2,93-2,99 (m, 2 H) 2,37 (s, 3H) 2,33 (s, 3H). |
| A-142 |  | 1-[4-(5'-fluoro-3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperazin-1-il]-3-(metilsulfonil)propan-1-ona | 421,2 | RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,34 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 6,87 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 3,74 - 3,81 (m, 2 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,53 - 3,58 (m, 2 H) 3,51 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,47 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 2,96 (t, J = 7,20 Hz, 2 H) 2,38 (s, 3H) 2,22 (s, 3H). |
| A-143 |  | N-[1-(3,5-dimetil-2,4'-bipiridin-2'-il)]piperidin-4-il]metanosulfonamida | 361,1 | RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,74 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 4,21 - 4,37 (m, 4 H) 3,52 - 3,66 (m, 1 H) 3,05 - 3,06 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,06-2,14 (m, 2 H). |

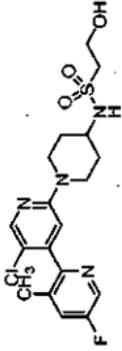
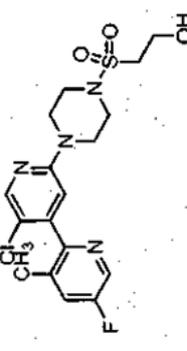
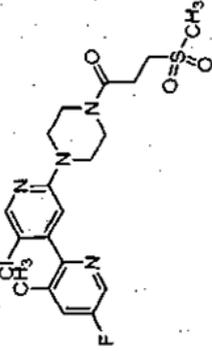
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|-----------------------|--|
| A-144 |  | N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-(metilsulfonil)propanamida | 455,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,50-8,49 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, 1H), 7,80-7,77 (c, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, H). |
| A-145 |  | N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-N ² ,N ² -dimetilglicinamida | 406,6 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,38-8,37 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,36-7,33 (c, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 4,01 (ancho, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 2H). |

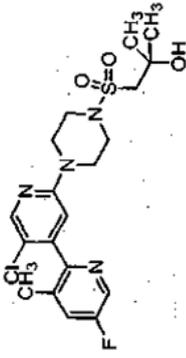
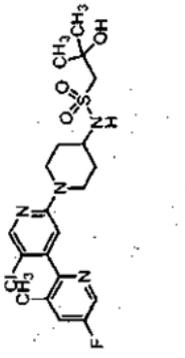
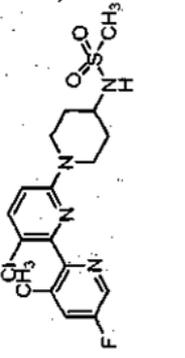
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|--|
| A-146 |  | N-[1-(5-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-3-hidroxi-3-metilbutanamida | 420,9 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,38-8,37 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,36-7,33 (c, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,92-5,90 (d, 1H), 4,08-4,05 (m, 4H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,27 (s, 6H). |
| A-147 |  | 1-[4-(3-cloro-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonil)propan-1-ona | 361,1 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,39 - 8,58 (m, 1H) 7,68 - 7,76 (m, 2 H) 7,60 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 3,50 - 3,64 (m, 8 H) 3,35 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 2,81 - 2,91 (m, 2H) 2,36 (s, 3H). |
| A-148 |  | 1-[4-(3-cloro-5'-metil-2,2'-bipiridin-6-il)piperazin-1-il]-3-(metilsulfonil)propan-1-ona | ND | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,37-7,34 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). |

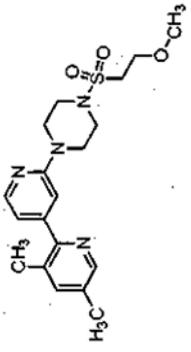
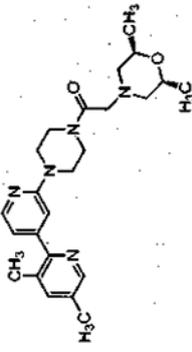
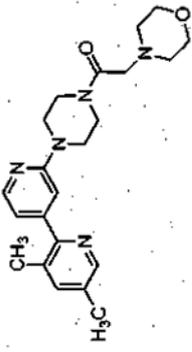
(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|----------------|---|
| A-149 |  | N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2-il)piridin-4-il]-2-hidroxi-etanosulfonamida | 429,20 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,38-8,37 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,97-4,96 (d, 1H), 4,23-4,19 (d, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H). |
| A-150 |  | 2-([4-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2-il)pirazin-1-il]sulfonil)etanol | 415,3 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,36-7,35 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,09-4,06 (t, 2H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,40-3,38 (m, 4H), 3,18-3,16 (t, 2H), 2,55-2,52 (t, 1H), 2,22 (s, 3H). |
| A-151 |  | 1-([4-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2-il)pirazin-1-il]-3-(metilsulfonil)propanoato)piridina | 411,2 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,37-7,34 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,75-3,73 (t, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,49-3,43 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,95-2,92 (t, 2H), 2,22 (s, 3H). |

(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS <i>m/z</i> (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|---|---|-----------------------|---|
| A-152 |  | 1-[(4-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperazin-1-il]sulfonil]-2-metilpropan-2-ol | 457,2 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,37-7,34 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,43 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). |
| A-153 |  | N-[1-(5'-cloro-5-fluoro-3-metil-2,4'-bipiridin-2'-il)piperidin-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonamida | 457,20 | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,36-7,33 (c, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,41-4,39 (d, 1H), 4,22-4,20 (d, 2H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08-2,05 (d, 2H), 1,51-1,50 (m, 2H), 1,43 (s, 6H). |
| A-154 |  | N-[1-(3-cloro-5-fluoro-3'-metil-2,2'-bipiridin-6'-il)piperidin-4-il]metanosulfonamida | 399,0 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,44 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J = 9,73, 2,91 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 4,12 (d, J = 13,64 Hz, 2 H) 3,40 (d, J = 11,12 Hz, 1 H) 2,94-3,01 (m, 2H) 2,92 (s, 3H) 2,13 (s, 3H) 1,85 (d, J = 13,39 Hz, 2 H) 1,28 -1,46 (m, 2 H). |

(continuación)

| Número de Ejemplo | Estructura | Nombre del compuesto | LRMS m/z (M+H) | RMN ¹ H |
|-------------------|--|--|----------------|--|
| A-155 |  | 2-(4-[(2-metoxietil)sulfonil]piperazin-1-il)-3,5-dimetil-2,4-bipiridina | 391,1 | RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,36 - 8,39 (m, 1 H) 8,08 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 6,87 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 3,74 - 3,81 (m, 2 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,53 - 3,58 (m, 2 H) 3,51 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,47 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 2,96 (t, J = 7,20 Hz, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H). |
| A-156 |  | 1-[4-(3,5-dimetil-2,4-bipiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etanona | 424,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 8,18 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,79 (dd, J = 5,05, 1,01 Hz, 1 H) 3,64 (s a, 2 H) 3,49 - 3,60 (m, 8 H) 3,16 (s, 2 H) 2,70 (s, 2 H) 2,23 - 2,35 (m, 6 H) 1,71 (t, J = 10,74 Hz, 2 H) 1,03 (d, J = 6,32 Hz, 6 H). |
| A-157 |  | 1-[4-(3,5-dimetil-2,4-bipiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-(morfolin-4-il)etanona | 396,2 | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,33 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,80 (dd, J = 5,05, 1,01 Hz, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 10 H) 3,52 (s a, 2 H) 3,20 (s, 2 H) 2,39-2,45 (m, 4 H) 2,31 (d, J = 6,32 Hz, 6 H). |

Ensayo de unión competitiva de radioligando de Smo

- Se prepararon membranas a partir de una línea celular estable creada en células HEK293FlpIn-TetR (Invitrogen) usando inserción mediada por Flp recombinasa del vector pSecTag-FRT/V5-His que contiene un ADNc que codifica los aminoácidos 181-787 de Smo humano fusionado con la secuencia directora Igk de murino para producir una proteína Smo 181-781 expresada en la superficie celular. Se obtuvieron clones resistentes a higromicina y se tiñeron para expresión de LacZ (la ausencia de expresión indica una genoinserción correcta del ADNc de fusión). Las células negativas para LacZ se analizaron para la unión de antagonistas de Smo tritiados. Para la preparación de la membrana, las células HEK293 que expresan Smo 181-781 se cultivaron con una confluencia de un 90 % en nueve a quince placas de 245 mm x 245 mm x 22 mm, se lavaron con PBS modificado con Dulbecco (15 ml por placa) y se cosecharon mediante raspado en 10 ml de DPBS. Las células se recogieron y se centrifugaron a 1500 rpm (400 x g) durante 10 min a 4 °C. Los sedimentos celulares se volvieron a suspender en 40 ml de DPBS frío y se lavaron por centrifugación a 2300 rpm (950 x g máx) durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se aspiró y el sedimento celular se congeló rápidamente en un baño de metanol/hielo seco y se almacenó a -70 °C. Para la preparación de la membrana, se añadieron 15 ml de Tampón de Preparación de Membrana (Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, sacarosa 250 mM con comprimidos de cóctel de proteasa completa de Roche) al tubo que contenía el sedimento celular, a continuación las células se descongelan rápidamente, y se homogeneizan usando un Ultra-Turrax T8 (IKA Labortechnik) ajustado en la posición "6" durante 15 segundos de 5-6 veces en baño de agua con hielo. Este homogenato se diluyó hasta 50 ml usando Tampón de Preparación de Membrana y se centrifugó a 35.000 rpm en un rotor Ti45 de Beckman (140.000 x g) durante 35 minutos a 4 °C seguido de aspiración del sobrenadante y resuspensión del sedimento en 5 ml de Tampón de Ensayo (Tris-HCl 50 mM a pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl₂ 25 mM, EDTA 1 mM, y albúmina de suero bovino exenta de proteasa al 0,1 %). El sedimento resuspendido se homogeneizó a continuación en una amoladora de tejido de vidrio. Se tomaron alícuotas de las membranas resuspendidas (alícuotas de 0,5 ml), se congelaron rápidamente y se almacenaron a -70 °C. La proteína total en la preparación de membrana se determinó usando el ensayo de proteína BCA de Pierce (Pierce Chemical).
- Para el ensayo de unión competitiva, se añadieron 100 µl de Tampón de Ensayo a todos los pocillos de una placa de 96 pocillos GF/filtro B (Millipore MultiScreen-HTS-FB N° de cat MSFBN6B50) durante 10 minutos para prehumedecer el filtro antes de la evacuación del tampón (3 kPa durante 8 segundos). A los pocillos humedecidos previamente se les añade: 20 µl de Tampón de Ensayo, 10 µl de agente de ensayo diluido, 20 µl de un antagonista de Smo tritiado (solución de reserva 15 nM), y 50 µl de preparación de membrana (40 µg de proteína total por pocillo). Las placas se cierran herméticamente y se combinan a temperatura ambiente durante 5 min, se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se lavan 5 veces con 100 µl cada una con tampón de lavado y se secan al vacío durante 8 segundos a 3 kPa. A continuación, la placa se seca durante una hora en un horno a 60 °C antes de la adición de 45 µl de Microscint 20 (Packard, N° 6013621) a cada pocillo e incubación a TA de 30 minutos a 1 hora. Se hace el recuento de la plata en un contador de centelleo TopCount (Perkin Elmer).
- El análisis de datos usa Excel para el % de Inhibición y Graphpad Prism para el cálculo del valor de CI₅₀. Unión total (TB, en ausencia de inhibidores) = promedio de antagonista de Smo tritiado 3 nM + membrana de Smo (40 µg/pocillos (aprox 5000-7000 CPM)). Unión no específica (NSB) = promedio de antagonista de Smo tritiado (3 nM) + antagonista de Smo frío (30 µM) + membrana de Smo (aprox 600-1200 CPM). Unión específica (SB) = (unión total - unión no específica). % de Inhibición = $[1 - (\text{unión específica del compuesto} / \text{unión específica del control})] \times 100 \%$. El valor de CI₅₀ se calcula ajustando los datos a la curva de dosis-respuesta sigmoidea de cuatro parámetros (pendiente variable) $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{(\text{LogCE}_{50} - X) \times \text{pendiente de Hill}})$. X es el logaritmo de la concentración del inhibidor. Y es la respuesta; Y comienza en la Parte Inferior y continúa en la Parte Superior con una forma sigmoidea.

Ensayo de Gli-Luc/MEF

- Las células Gli-Luc/MEF obtenidas a partir de ratones transgénicos Gli-Luc contienen un gen indicador de luciferasa bajo el control del elemento de respuesta de Gli. La actividad de luciferasa estimulada con ligando *Sonic hedgehog* se inhibió con inhibidores de Smo, y posteriormente se calculó el valor de CI₅₀.
- Se cultivaron células Gli-Luc/MEF en medio DMEM de Genosupresión (Invitrogen 10829-18) complementado con suero bovino fetal inactivado con calor al 10 % (FBS, Hyclone), L-glutamina 2 mM (Invitrogen 25030-80), y β-mercaptoetanol 0,55 mM hasta una confluencia de un 90 %. En el día uno, las células de tripsinaron y se sembraron en placas de 364 pocillos de color blanco (Corning N° 3704) en 20 µl/pocillo de medio OptiMEM (Invitrogen 11058-021) que se complementó con FBS inactivado con calor al 1 % y piruvato sódico 1 mM a una concentración de 7.500 células/pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante una noche. En el día dos, las células se dosificaron con compuestos de ensayo hasta una concentración final que variaba de 3 µM a 50 pM con una dilución seriada 3 veces. Inmediatamente después de la dosificación de las células con compuestos, se añadió *sonic hedgehog* de ratón recombinante (Shh, R&D Systems 464-SH) hasta una concentración final de 2 µg/ml. Las células se incubaron con compuestos y Shh durante 48 horas a 37 °C y CO₂ al 5 %. Se realizaron ensayos de luciferasa en el Día 4 usando el sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo (Promega E2620) de acuerdo con el protocolo de Promega. En resumen, se preparó reactivo de luciferasa Bright-Glo y se añadieron 25 µl a cada pocillo de la placa de 384 pocillos que contenía el medio. Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a continuación se leyeron en un lector de placas de luminiscencia Envision (Perkin-Elmer). El valor de CI₅₀ de la

inhibición se calculó usando GraphPad Prism. Los resultados del ensayo de unión competitiva del radioligando Smo (valores del % de inhibición de Smo (inh.) y de CI_{50} de Smo) y del ensayo de Gli-Luc/MEF (valores de CI_{50} de Gli) para los compuestos sometidos a ensayo se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

| Número de Ejemplo | % de inh. de Smo @ 0,05 μ M | CI_{50} de Smo (nM) | CI_{50} de Gli (nM) | Número de Ejemplo | % de inh. de Smo @ 0,05 μ M | CI_{50} de Smo (nM) | CI_{50} de Gli (nM) |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| A-7 | 45 | ND | ND | A-12 | 88 | 18,8 | 53,4 |
| A-8 | 92 | 18,7 | 39,2 | A-13 | 56 | 110 | 404 |
| A-9 | 65 | 75 | 226 | A-14 | 95 | 6,40 | 16,4 |
| A-10 | 75 | 32,1 | 209 | A-15 | 83 | 34,3 | 78,5 |
| A-11 | 78 | 32,9 | 152 | A-16 | 97,80 | 20,6 | 14,5 |
| A-17 | 63,00 | 511 | 60,0 | A-34 | 94,80 | 24,4 | 20,9 |
| A-18 | 58,90 | 343 | 82,0 | A-35 | 70,60 | 199 | 67,7 |
| A-19 | 91,50 | 37,5 | 10,1 | A-36 | 72,70 | 246 | 109 |
| A-20 | 64,60 | 407 | 109 | A-37 | 71,6 | 209 | 98,0 |
| A-21 | 65,90 | 297 | 114 | A-38 | 78,5 | 164 | 60,2 |
| A-22 | 81,50 | 110 | 42,0 | A-39 | 80,7 | 109 | 48,5 |
| A-23 | 59,50 | 417 | 194 | A-40 | 70,2 | 254 | 114 |
| A-24 | 69,30 | 243 | 126 | A-41 | 82,3 | 131 | 28,5 |
| A-25 | 72,10 | 239 | 197 | A-42 | 80,5 | 125 | 37,1 |
| A-26 | 69,90 | 359 | 189 | A-43 | 95,0 | 25,5 | 19,1 |
| A-27 | 75,70 | 107 | 21,1 | A-44 | 82,9 | 128 | 80,2 |
| A-28 | 68,90 | 212 | 146 nM | A-45 | 80,10 | 83,7 | 58,2 |
| A-29 | 89,30 | 52,3 | 42,5 | A-46 | 97,60 | 40,3 | 21,1 |
| A-30 | 77,70 | 160 | 246 | A-47 | 95,20 | 21,7 | 36,3 |
| A-31 | 89,20 | 43,4 | 20,8 | A-48 | 82 | 57 | 48 |
| A-32 | 86,60 | 77,9 | 27,4 | A-49 | 87 | 39 | 44 |
| A-33 | 76,90 | 172 | 113 | A-50 | 97,10 | 17,7 | 27,4 |
| A-51 | 87,8 | 35,8 | 23,6 | A-68 | 88,8 | 120 | 54,4 |
| A-52 | 90,6 | 54,3 | 28,0 | A-69 | 74,4 | 189 | 148 |
| A-53 | 93,3 | 38,2 | 27,3 | A-70 | 105 | 42,4 | 27,3 |
| A-54 | 86,1 | 64,9 | 55,4 | A-71 | 85,7 | 72,9 | 39,4 |
| A-55 | 83,7 | 63,3 | 25,2 | A-72 | 96,3 | 28,3 | 22,5 |
| A-56 | 80,5 | 106 | 41,6 | A-73 | 76,1 | 154 | 55,8 |
| A-57 | 87,9 | 90,7 | 78,2 | A-74 | 97,8 | 25,5 | 23 |
| A-58 | 70,3 | 184 | 38,8 | A-75 | 88,6 | 93,3 | 47,9 |
| A-59 | 89,5 | 71,4 | 21,2 | A-76 | 91,6 | 25,8 | 18,3 |
| A-60 | 83,8 | 67,0 | 57,4 | A-77 | 87,7 | 52,5 | 48,4 |
| A-61 | 91,9 | 40,9 | 37,1 | A-78 | 70,1 | 295 | 87,3 |
| A-62 | 72,4 | 234 | 106 | A-79 | 78,4 | 161 | 30,5 |
| A-63 | 82,5 | 137 | 83,6 | A-80 | 101 | 33,6 | 16,5 |

(continuación)

| Número de Ejemplo | % de inh. de Smo @ 0,05 μ M | Cl ₅₀ de Smo (nM) | Cl ₅₀ de Gli (nM) | Número de Ejemplo | % de inh. de Smo @ 0,05 μ M | Cl ₅₀ de Smo (nM) | Cl ₅₀ de Gli (nM) |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| A-64 | 78,1 | 157 | 109 | A-81 | 97,9 | 32,6 | 15,7 |
| A-65 | 78,5 | 145 | 124 | A-82 | 92,6 | 39,2 | 38,8 |
| A-66 | 81,7 | 162 | 94,0 | A-83 | 78,9 | 138 | 48,5 |
| A-67 | 70,4 | 217 | 164 | A-84 | 71,5 | 283 | 92,0 |
| A-85 | 92,7 | 42,4 | 116 | A-102 | 84 | 57,9 | 60,1 |
| A-86 | 81,5 | 112 | 116 | A-103 | 98 | 19,4 | 11,7 |
| A-87 | 81,8 | 134 | 123 | A-104 | 92,9 | 36 | 12,7 |
| A-88 | 85,6 | 49 | 53 | A-105 | 84,5 | 82,4 | 12,3 |
| A-89 | 94,6 | 28,5 | 24,4 | A-106 | 86 | 65,7 | 36,5 |
| A-90 | 82,5 | 111 | 66,9 | A-107 | 82,7 | 92,2 | 41,5 |
| A-91 | 92,7 | 26,3 | 28,6 | A-108 | 91,5 | 20,8 | 11,2 |
| A-92 | 79,8 | 132 | 59 | A-109 | 97,4 | 20,5 | 6,81 |
| A-93 | 97,5 | 9,84 | 12,4 | A-110 | 94,4 | 29,2 | 12,4 |
| A-94 | 88,0 | 44,2 | 28,4 | A-111 | 95 | 23,3 | 10,2 |
| A-95 | 94 | 37 | 32 | A-112 | 72,9 | 124 | 25,3 |
| A-96 | 84,1 | 102 | 62,5 | A-113 | 84 | 55,6 | 11,7 |
| A-97 | 95,4 | 30 | 13,3 | A-114 | 94,5 | 19,2 | 3,86 |
| A-98 | 96,6 | 12,4 | 9,4 | A-115 | 93 | 22 | 16 |
| A-99 | 94,4 | 33,1 | 23,9 | A-116 | 101 | 6,8 | 2,76 |
| A-100 | 85,6 | 113 | 50,2 | A-117 | 96 | 17 | 11 |
| A-101 | 89 | 72,4 | 30,2 | A-118 | 93,8 | 11,1 | 8,46 |
| A-119 | 88,5 | 58,9 | 22,9 | A-136 | 58,8 | 328 | 117 |
| A-120 | 93 | 40 | 29 | A-137 | 45,8 | ND | ND |
| A-121 | 101 | 11,6 | 4,25 | A-138 | 80,5 | 84,6 | 29,4 |
| A-122 | 103 | 14,7 | 5,49 | A-139 | 101 | 17,8 | 1,96 |
| A-123 | 90,4 | 26,7 | 14,1 | A-140 | 92 | 47,7 | 19,5 |
| A-124 | 79,9 | 100 | 25,3 | A-141 | 96,3 | 11,6 | 8,42 |
| A-125 | 82,3 | 95,6 | 32,3 | A-142 | 92,7 | 20,4 | 16,6 |
| A-126 | 96,1 | 15,2 | 10,3 | A-143 | 96,3 | 12,2 | 10,4 |
| A-127 | 97,8 | 11,5 | 5,03 | A-144 | 91,3 | 29,8 | 16,6 |
| A-128 | 95,0 | 31,3 | 15,2 | A-145 | 88,9 | 66,2 | 11,3 |
| A-129 | 88,4 | 54,3 | 8,12 | A-146 | 87,4 | 52,2 | 20,7 |
| A-130 | 81,3 | 110 | 35,5 | A-147 | 94,7 | 22,5 | 14,4 |
| A-131 | 92,7 | 30,5 | 20,7 | A-148 | 91,7 | 33,4 | 18,4 |
| A-132 | 92,0 | 38,2 | 33,7 | A-149 | 90,6 | 20,7 | 10,1 |
| A-133 | 94,3 | 16,5 | 11,7 | A-150 | 76,9 | 80,9 | 29,5 |
| A-134 | 80,8 | 114 | 37,7 | A-151 | 101 % | 7,11 | 8,76 |

(continuación)

| Número de Ejemplo | % de inh. de Smo @ 0,05 μ M | Cl ₅₀ de Smo (nM) | Cl ₅₀ de Gli (nM) | Número de Ejemplo | % de inh. de Smo @ 0,05 μ M | Cl ₅₀ de Smo (nM) | Cl ₅₀ de Gli (nM) |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| A-135 | 94 | 40 | 7,6 | A-152 | 95,9 | 11,4 | 11,2 |
| A-153 | 96,4 | 10,6 | 4,71 | A-156 | 102 | 12,1 | 6,57 |
| A-154 | 94,3 | 29,2 | 39,5 | A-157 | 101 | 14,8 | 3,58 |
| A-155 | 77,1 | 97 | 45 | | | | |

Regulación negativa del gen Gli1 dirigido a Smo en el cerebro mediante A-116

5 El siguiente estudio demostró la inhibición de Smo en el cerebro mediante A-116 en un modelo de meduloblastoma primario.

10 En este estudio, se trataron ratones Ptch1 +/- p53-/- con meduloblastoma primario de 6 semanas de edad (n = 3 por grupo) con 30 mg/kg de A-116 o vehículo (metilcelulosa al 0,5 % (MC)) una vez al día durante 4 días mediante sonda oral. En el día 4, 6 horas después de la última dosis, los ratones se sacrificaron y se retiraron los cerebelos que portaban tumores. Se extrajo ARN total del tejido tumoral junto con los cerebelos usando el Kit RNeasy Mini (Qiagen). Posteriormente, se sintetizó ADNc a partir del ARN usando el Kit de Transcripción Inversa de ADNc de Alta Capacidad (Applied Biosystems) de acuerdo con el protocolo proporcionado por el proveedor. Se realizó un análisis cuantitativo de PCR en tiempo real del nivel de expresión del gen Gli1 dirigido a Smo usando el sistema de detección de secuencias ABI Prism 7900 por RT-PCR (Applied Biosystems). Los resultados mostraron que en el grupo tratado con A-116, el nivel de Gli1 disminuía de forma significativa hasta un $4,5 \pm 0,4$ % de control de vehículos (el Gli1 en el grupo tratado con vehículos se normaliza a un 100 %). Este estudio demostró que A-116 fue capaz de dirigirse a Smo en el cerebro conduciendo a la regulación negativa de Gli1.

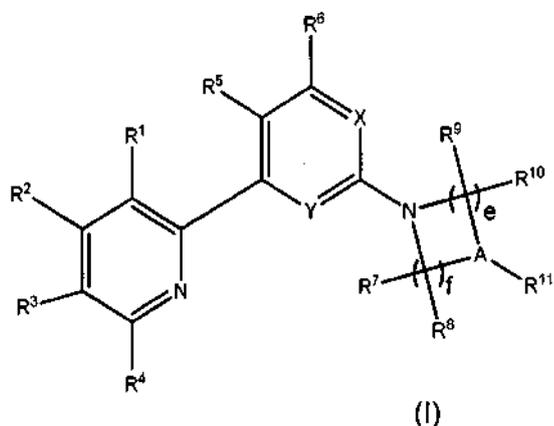
Evaluación de la penetración en el cerebro de A-116 en ratas

El siguiente estudio demostró la penetración en el cerebro de A-116 en ratas.

20 Se realizó un estudio *in vivo* en ratas para evaluar el grado de penetración en el cerebro de A-116. En este estudio, se dosificaron ratas Wistar de aproximadamente 10 semanas de edad (250 gramos de peso corporal) una vez con 10 mg/kg de A-116 por vía subcutánea. Se sacrificaron tres ratas por grupo 1 hora, 4 horas, y 7 horas después de la dosis. Se recogieron plasma, sangre completa, y líquido cefalorraquídeo (CSF) para determinar las concentraciones en tejido usando HPLC-MS/MS. Para 1 hora, 4 horas y 7 horas, las concentraciones en el cerebro fueron 201 ± 52 ng/g, 224 ± 231 ng/g, y 28 ng/g de tejido, respectivamente. Las concentraciones en plasma total fueron 2240 ± 296 ng/ml, 2220 ± 1780 ng/ml, y 287 ± 75 ng/ml para 1 hora, 4 horas y 7 horas, respectivamente. Para calcular las concentraciones en plasma sin unión, las concentraciones en plasma total se multiplicaron por 0,067, la fracción sin unión determinada previamente de la unión de proteína plasmática de rata. Las concentraciones en plasma sin unión resultantes 150 ± 20 ng/ml (1 hora), 149 ± 119 ng/ml (4 horas), y $19,2 \pm 5,0$ ng/ml (7 horas). Las concentraciones en CSF fueron $64,4 \pm 12,0$ ng/ml, $72,1 \pm 71,9$ ng/ml, y $3,9 \pm 2,3$ ng/ml, respectivamente para 1 hora, 4 horas, y 7 horas después de la dosis. Dado que A-116 no es un sustrato de la glicoproteína P, la concentración en el CSF se usó como un sustituto para las concentraciones sin unión en el cerebro. Para determinar el grado de penetración en el cerebro, se calculó una proporción de la concentración en CSF con respecto a la concentración en plasma sin unión. Para 1 hora, 4 horas, y 7 horas, las proporciones fueron $0,43 \pm 0,03$, $0,44 \pm 0,1$, y $0,19 \pm 0,06$, respectivamente. El estudio demostró que una cantidad significativa de A-116, de aproximadamente un 40 % de A-116 sin unión en el plasma, era capaz de cruzar la barrera hematoencefálica en ratas (4 horas después de la dosis).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en la que:

- 5 A es seleccionado entre N y C-R¹³;
 X e Y son seleccionados independientemente entre N y C-R¹², con la condición de que al menos uno de X e Y sea N;
 R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R¹² y R¹³ son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁵S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros);
- 10 R⁵ es seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₁₀, y -CF₃;
 cada R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁵S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros); o cada R⁷ y R⁸, o R⁹ y R¹⁰, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo carbonilo; o cada R⁷ y R⁹, o dicho R⁸ y dicho R¹⁰, se pueden combinar para formar un anillo de 5 o 6 miembros cuando dicho R⁷ y dicho R⁹, o dicho R⁸ y dicho R¹⁰, son cada uno -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀).
- 15 R¹¹ es seleccionado entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AOR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)OR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)NR^AR^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴; o R¹¹ y R¹³, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo heterociclilo de 3-12 miembros que está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;
- 20 R^A y R^B son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -(CR¹⁴R¹⁵)_nhalo, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCN, -(CR¹⁴R¹⁵)_nCF₃, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶C(O)OR¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)OR¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁶R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -(CR¹⁴R¹⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR¹⁴R¹⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR¹⁴R¹⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁴;
- 25 cada R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -(CR²⁴R²⁵)_nhalo, -(CR²⁴R²⁵)_nCF₃, -(CR²⁴R²⁵)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(alquenilo C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_n(alquinilo C₂-C₆), -(CR²⁴R²⁵)_nOR¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nNR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_nCN, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂R¹⁸, -(CR²⁴R²⁵)_nS(O)₂NR¹⁸R¹⁹, -(CR²⁴R²⁵)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR²⁴R²⁵)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR²⁴R²⁵)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR²⁴R²⁵)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁸;
- 30 cada R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ y R²⁵ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -(CH₂)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CH₂)_n(heteroarilo de

5-12 miembros);

e es 1 o 2;

f es 1 o 2; y

cada n es seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; o

5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^6 son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

10 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que e es 2 y f es 2.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es halo.

15 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es N;

Y es C-R¹²; y

R¹² es seleccionado entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

20 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} es seleccionado entre -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(O)R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AC(O)R^B, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R^A, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR^AR^B, y -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR^AS(O)₂R^B.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es N.

25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{11} es seleccionado entre -C(O)R^A y -S(O)₂R^A.

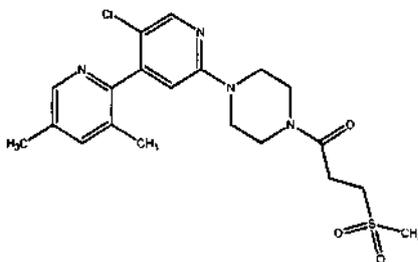
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R⁵ es F o Cl;

R¹¹ es C(O)R^A; y

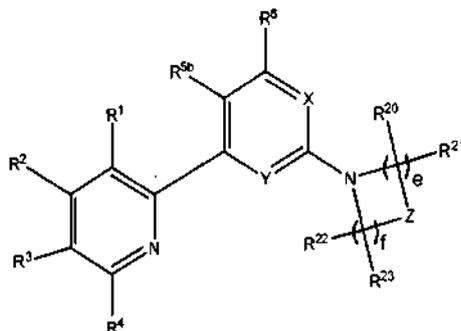
R^A es -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁶.

30 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de fórmula (II),



(II)

en la que:

5 X e Y son seleccionados independientemente entre N y C-R¹², con la condición de que al menos uno de X e Y sea N;

Z es seleccionado entre NR^{11b} y CR¹³NR^{14R11b};

10 R¹, R², R³, R⁴, R^{5b}, R⁶, R¹² y R¹³ son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -(CR^{14R15})_nhalo, -(CR^{14R15})_nCN, -(CR^{14R15})_nCF₃, -(CR^{14R15})_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR^{14R15})_n(alqueno C₂-C₆), -(CR^{14R15})_n(alquino C₂-C₆), -(CR^{14R15})_nNR^{16R17}, -(CR^{14R15})_nOR¹⁶, -(CR^{14R15})_nC(O)R¹⁶, -(CR^{14R15})_nC(O)OR¹⁶, -(CR^{14R15})_nS(O)R¹⁶, -(CR^{14R15})_nS(O)₂R¹⁶, -(CR^{14R15})_nS(O)₂NR^{16R17}, -(CR^{14R15})_nNR^{16S(O)2R17}, -(CR^{14R15})_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR^{14R15})_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR^{14R15})_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR^{14R15})_n(heteroarilo de 5-12 miembros);

15 cada R²⁰, R²¹, R²² y R²³ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -(CR^{14R15})_nhalo, -(CR^{14R15})_nCN, -(CR^{14R15})_nCF₃, -(CR^{14R15})_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR^{14R15})_n(alqueno C₂-C₆), -(CR^{14R15})_n(alquino C₂-C₆), -(CR^{14R15})_nNR^{16R17}, -(CR^{14R15})_nOR¹⁶, -(CR^{14R15})_nC(O)R¹⁶, -(CR^{14R15})_nC(O)OR¹⁶, -(CR^{14R15})_nS(O)R¹⁶, -(CR^{14R15})_nS(O)₂R¹⁶, -(CR^{14R15})_nS(O)₂NR^{16R17}, -(CR^{14R15})_nNR^{16S(O)2R17}, -(CR^{14R15})_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR^{14R15})_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR^{14R15})_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR^{14R15})_n(heteroarilo de 5-12 miembros); o cada R²⁰ y R²¹, o R²² y R²³, junto con el carbono al que están unidos, se pueden combinar para formar un grupo carbonilo; o cada R²⁰ y R²², o dicho R²¹ y R²³, se pueden combinar para formar un anillo de 5 o 6 miembros cuando dicho R²⁰ y dicho R²², o dicho R²¹ y dicho R²³, son cada uno -(CR^{14R15})_n(alquilo C₁-C₁₀).

20 R^{11b} es seleccionado entre C(O)R^A y S(O)₂R^A;

25 R^A es seleccionado entre -(CR^{14R15})_nCF₃, -(CR^{14R15})_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CR^{14R15})_n(alqueno C₂-C₆), -(CR^{14R15})_n(alquino C₂-C₆), -(CR^{14R15})_nNR^{16R17}, -(CR^{14R15})_nNR^{16OR17}, -(CR^{14R15})_nNR^{16C(O)R17}, -(CR^{14R15})_nNR^{16C(O)OR17}, -(CR^{14R15})_nNR^{16S(O)2R17}, -(CR^{14R15})_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CR^{14R15})_n(heterociclilo de 3-12 miembros), -(CR^{14R15})_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CR^{14R15})_n(heteroarilo de 5-12 miembros), -(CR^{14R15})_mhalo, -(CR^{14R15})_mCN, -(CR^{14R15})_mOR¹⁶, -(CR^{14R15})_mC(O)R¹⁶, -(CR^{14R15})_mC(O)OR¹⁶, -(CR^{14R15})_mS(O)R¹⁶, -(CR^{14R15})_mS(O)₂R¹⁶, y -(CR^{14R14})_mS(O)₂NR^{16R17}, en el que dicho cicloalquilo C₃-C₁₀, dicho heterociclilo de 3-12 miembros, dicho arilo C₆-C₁₀, y dicho heteroarilo de 5-12 miembros están cada uno sustituidos con uno o más grupos R¹⁴;

30 cada R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -(CR^{24R25})_nhalo, -(CR^{24R21})_nCF₃, -(CR^{24R25})_nalquilo C₁-C₁₀, -(CR^{24R25})_nalqueno C₂-C₆, -(CR^{24R25})_nalquino C₂-C₆, -(CR^{24R25})_nOR¹⁸, -(CR^{24R25})_nNR^{18R19}, -(CR^{24R25})_nCN, -(CR^{24R25})_nS(O)₂R¹⁸, -(CR^{24R25})_nS(O)₂NR^{18R19}, -(CR^{24R25})_ncicloalquilo C₃-C₁₀, -(CR^{24R25})_nheterociclilo de 3-12 miembros, -(CR^{24R25})_narilo C₆-C₁₀, y -(CR^{24R25})_nheteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-12 miembros está sustituido con uno o más grupos R¹⁸;

35 cada R¹⁸, R¹⁹, R²⁴ y R²⁵ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -(CH₂)_n(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_n(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(CH₂)_n(heterociclilo de 3-12), -(CH₂)_n(arilo C₆-C₁₀), y -(CH₂)_n(heteroarilo de 5-12 miembros);

40 e es 2;

f es 2;

cada n es seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, y 6; y

cada m es seleccionado independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, y 6; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ son seleccionados independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, -CF₃, y -(alquilo C₁-C₁₀).

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

cada R^{20} , R^{21} , R^{22} , y R^{23} es seleccionado independientemente entre hidrógeno, -halo, -CN, $-CF_3$, y -(alquilo C_1-C_{10}).

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b} es seleccionado entre hidrógeno, -halo, -CN, $-CF_3$, y -(alquilo C_1-C_{10}).

5 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es N;

Y es $C-R^{12}$; y

R^{12} es seleccionado entre hidrógeno, -halo, -CN, $-CF_3$, y -(alquilo C_1-C_{10}).

10 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es NR^{11b} .

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

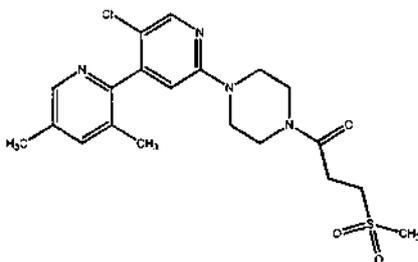
R^{5b} es seleccionado entre hidrógeno, cloro, y flúor;

R^{11b} es $C(O)R^A$; y

15 R^A es $-(CR^{14}R^{15})_n$ (alquilo C_1-C_{10}), $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{16}R^{17}$, $-(CR^{14}R^{15})_mOR^{16}$, y $-(CR^{14}R^{15})_mC(O)R^{16}$, y $-(CR^{14}R^{15})_mS(O)_2R^{16}$.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anómalo en un mamífero, en el que dicho crecimiento celular anómalo es cáncer.

25 22. Una combinación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antitumoral, un agente anticancerígeno, como un agente útil en el tratamiento de crecimiento celular anómalo o cáncer.