

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 555**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2012** **PCT/US2012/033648**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012** **WO12142504**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012** **E 12719529 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2697199**

54 Título: **Compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo**

30 Prioridad:

13.04.2011 US 201161474821 P
21.06.2011 US 201161499595 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2016

73 Titular/es:

EPIZYME, INC. (100.0%)
400 Technology Square, 4th Floor
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

KUNTZ, KEVIN WAYNE;
CHESWORTH, RICHARD;
DUNCAN, KENNETH WILLIAM;
KEILHACK, HEIKE;
WARHOLIC, NATALIE;
KLAUS, CHRISTINE;
SEKI, MASASHI;
SHIROTORI, SYUJI;
KAWANO, SATOSHI;
WIGLE, TIMOTHY JAMES NELSON y
KNUTSON, SARAH KATHLEEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 589 555 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

Compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo

SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de las solicitudes provisionales de EE.UU. N°s. 61/474.821, presentada el 13 de abril de 2011 y 61/499.595 presentada el 21 de junio de 2011.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 En las células eucariotas el ADN se empaqueta con histonas para formar cromatina. Los cambios en la estructura ordenada de la cromatina pueden dar lugar a alteraciones en la transcripción de los genes asociados. El control de cambios en la estructura de la cromatina (y, por lo tanto, de la transcripción) está mediado por modificaciones covalentes de las histonas, sobre todo de sus colas N-terminales. A estas modificaciones se las alude a menudo como epigenéticas, ya que pueden conducir a cambios hereditarios en la expresión génica, pero no afectan a la secuencia del propio ADN. Las modificaciones covalentes (por ejemplo, metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación) de las cadenas laterales de los aminoácidos están mediadas por enzimas. La adición selectiva de grupos metilo a los sitios de aminoácidos específicos en las histonas es controlada por la acción de una única familia de enzimas conocidas como histona metiltransferasas (HMTs).

- 15 La colección orquestada de sistemas bioquímicos detrás de la regulación transcripcional debe ser estrechamente controlada con el fin de que el crecimiento y la diferenciación celular procedan de manera óptima. Los estados patológicos se producen cuando estos controles se interrumpen por la expresión aberrante y/o actividad de las enzimas responsables de la modificación del ADN y de las histonas. En los cánceres humanos, por ejemplo, hay un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la actividad enzimática epigenética desregulada contribuye a la proliferación celular incontrolada asociada con el cáncer, así como otros fenotipos de cáncer relevantes tales como la migración y la invasión celular potenciadas. Más allá del cáncer, existe una creciente evidencia de un papel de las enzimas epigenéticas en un cierto número de otras enfermedades humanas, incluyendo enfermedades metabólicas (tales como la diabetes), enfermedades inflamatorias (tales como la enfermedad de Crohn), enfermedades neurodegenerativas (tales como la enfermedad de Alzheimer) y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, el modular selectivamente la acción aberrante de enzimas epigenéticos puede ser prometedor para el tratamiento de una gama de enfermedades.

- 20 Las proteínas del grupo polycomb (PcG) y del grupo trithorax (trxG) son conocidas por ser parte del sistema de memoria celular. Véase, p. ej., Francis et al. (2001) Nat Rev Mol Cell Biol 2: 409-21 y Simon et al. (2002) Curr Opin Genet Dev 12: 210-8. En general, las proteínas PcG son represores transcripcionales que mantienen el "estado de apagado", y las proteínas trxG son activadores de la transcripción que mantienen el "estado encendido". Dado que los miembros de las proteínas PcG y trxG contienen actividad intrínseca de histona metiltransferasa (HMTasa), las proteínas PcG y trxG pueden participar en la memoria celular a través de la metilación de las histonas del núcleo. Véase, por ejemplo, Beisel et al. (2002), Nature 419: 857-62; Cao et al. (2002), Science 298:1039-1043; Czermin et al. (2002) Cell 111:185-96; Kuzmichev et al. (2002) Genes Dev 16:2893-905; Milne et al. (2002) Mol Cell 10:1107-17; Muller et al. (2002) Cell 111:197-208; y Nakamura et al. (2002) Mol Cell 10: 1119-28.

- 25 Los estudios bioquímicos y genéticos han proporcionado una evidencia de que las proteínas PcG de Drosophila funcionan en al menos dos complejos de proteínas distintos, el complejo Polycomb represivo 1 (PRC 1) y el complejo ESC-E(Z) (también conocido como complejo Polycomb represivo 2 (PRC2)). Otte et al. (2003) Curr Opin Genet Dev 13: 448-54. Estudios en Drosophila han demostrado que los complejos ESC-E (Z)/EED-EZH2 (es decir, PRC2) tienen actividad de histona metiltransferasa intrínseca. Aunque las composiciones de los complejos aislados por diferentes grupos son ligeramente diferentes, por lo general contienen EED, EZH2, SUZ12 y RbAp48 y homólogos de Drosophila de los mismos. Sin embargo, un complejo reconstituido que comprende solamente EED, EZH2 y SUZ12 retiene la actividad histona metiltransferasa para la lisina 27 de la histona H3. Patente de EE.UU. 7.563.589.

De las diversas proteínas que forman complejos PRC2, EZH2 (Potenciador del Homólogo Zeste 2) es la subunidad catalítica. El sitio catalítico de EZH2, a su vez, está presente dentro de un dominio SET, un motivo de secuencia muy conservada (nombrado Su(var)3-9, Potenciador de Zeste, Trithorax) que se encuentra en varias proteínas asociadas

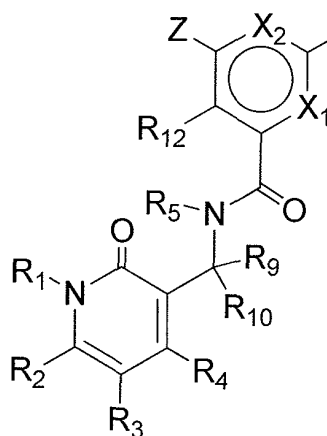
a la cromatina, incluidos los miembros tanto del grupo Trithorax como del grupo Polycomb. El dominio SET es característico de todas las histonas lisina metiltransferasas conocidas, excepto la metiltransferasa H3-K79 DOT1.

Además de silenciamiento de genes Hox, la metilación de la histona H3-K27 mediada por PRC2 ha demostrado que participa en la inactivación de X. Plath et al. (2003), Science 300: 131-5; Silva et al. (2003) Cell Dev 4:481-95. El reclutamiento del complejo PRC2 a Xi y la subsiguiente trimetilación en la histona H3-K27 se produce durante la etapa de iniciación de inactivación de X y depende del ARN de Xist. Además, se encontró que la actividad de EZH2 y su histona H3-K27 metiltransferasa asociada marcan diferencialmente las células del epiblasto pluripotenciales y el trofotodermo diferenciado, y en consonancia con un papel de EZH2 en el mantenimiento de los patrones de modificación epigenética de células del epiblasto pluripotenciales, La delección de EZH2 mediada por Cre resulta en la pérdida de metilación de de la histona H3-K27 en las células. Erhardt et al. (2003) Development 130: 4235-48). Además, estudios en líneas celulares de cáncer de próstata y de mama y tejidos han revelado una fuerte correlación entre los niveles de EZH2 y SUZ12 y la invasividad de estos tipos de cánceres, indicando que la disfunción del complejo PRC2 puede contribuir al cáncer. Bracken et al. (2003) EMBO J22:5323-35; Kirmizis et al. (2003) Mol Cancer Ther 2:113-21; Kleer et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:11606-11; Varambally et al. (2002), Nature 419: 624-9.

Recientemente, se reseñó que mutaciones somáticas de la tirosina 641 (Y641C, Y641F, Y641N, Y641S e Y641H, a las que a veces también se las alude como Y646C, Y646F, Y646N, Y646S e Y646H, respectivamente) de EZH2 están asociadas con linfoma folicular (FL) y el subtipo semejante a células B del centro germinal (GCB) de linfoma de células B grandes difuso (DLBCL). Morin et al. (2010) Nat Genet 42:181-5. En todos los casos, se encontró que la presencia del gen EZH2 mutante era heterocigota, y se detectó la expresión de alelos tanto de tipo salvaje como mutantes en las muestras mutantes perfiladas por secuenciación del transcriptoma. También se demostró que todas las formas mutantes de EZH2 podrían incorporarse en el complejo PRC2 multi-proteínas, pero que los complejos resultantes carecían de la capacidad de catalizar la metilación del residuo equivalente H3-K27 de un sustrato peptídico. Por lo tanto, se concluyó que los cambios asociados a la enfermedad en Tyr641 de EZH2 resultaban en la pérdida de la función con respecto a la metilación de H3-K27 catalizada por EZH2.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención caracteriza un compuesto de benceno sustituido con arilo o heteroarilo de la Fórmula (I) siguiente o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.



(I).

En la fórmula,

X₁ es N o CR₁₁;

X₂ es N o CR₁₃;

Z es NR₇R₈, OR₇, S(O)_nR₇, o CR₇R₈R₁₄, en que n es 0, 1 o 2;

cada uno de R₁, R₅, R₉ y R₁₀, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆,

ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

cada uno de R₂, R₃ y R₄, independientemente, es -Q₁-T₁, en que Q₁ es un enlace o enlazador de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano o R_{S1}, en el que R_{S1} es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y

R_{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R₆ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂, en que Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b o R_{S2}, en que cada uno de R_a, R_b y R_c es independientemente H o R_{S3}, A⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de R_{S2} y R_{S3}, independientemente, es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3}, y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₃ se seleccionado del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OR_d, COOR_d, -S(O)₂R_d, -NR_dR_e y -C(O)NR_dR_e, siendo cada uno de R_d y R_e, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o cualesquiera dos -Q₂-T₂ vecinos, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

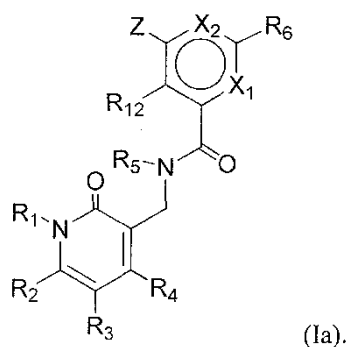
R₇ es -Q₄-T₄, en donde Q₄ es un enlace, enlazador alquilo C₁-C₄ o enlazador alqueno C₂-C₄, estando cada enlazador opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₄ es H, halo, ciano, NR_fR_g, -OR_f, -C(O)R_f, -C(O)OR_f, -C(O)NR_fR_g, -C(O)NR_fOR_g, -NR_fC(O)R_g, -S(O)₂R_f o R_{S4}, en que cada uno de R_f y R_g es, independientemente, H o R_{S5}, cada uno de R_{S4} y R_{S5} es, independientemente, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y cada uno de R_{S4} y R_{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅, en donde Q₅ es un enlace, C(O), C(O)NR_k, NR_kC(O), S(O)₂, o enlazador alquilo C₁-C₃, siendo R_k H o alquilo C₁-C₆, y T₅ es H, halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o S(O)₂R_q, en que q es 0, 1 o 2 y R_q es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo;

cada uno de R₈, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S6}, OR_{S6} o COOR_{S6}, en que R_{S6} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino o di-alquil C₁-C₆-amino, y R_{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino y di-alquil C₁-C₆-amino; o R₇ y R₈, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R₇ y R₈, junto con el átomo de C al que están unidos, forman cicloalquilo C₃-C₈ o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C₃-C₈ formado por R₇ y R₈ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆, en donde Q₆ es un enlace, C(O), C(O)NR_m, NR_mC(O), S(O)₂ o enlazador alquilo C₁-C₃, R_m es H o alquilo C₁-C₆, y T₆ es H, halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o S(O)₂R_p, en que p es 0, 1 o 2 y R_p es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-

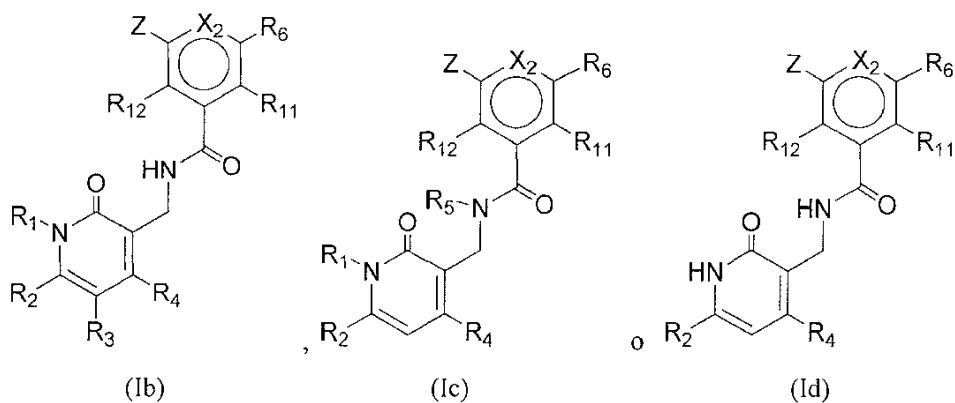
5

alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T₆ es H, halo, hidroxilo o ciano; o -Q₆-T₆ es oxo; y R₁₄ está ausente, H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

Un subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (Ia):

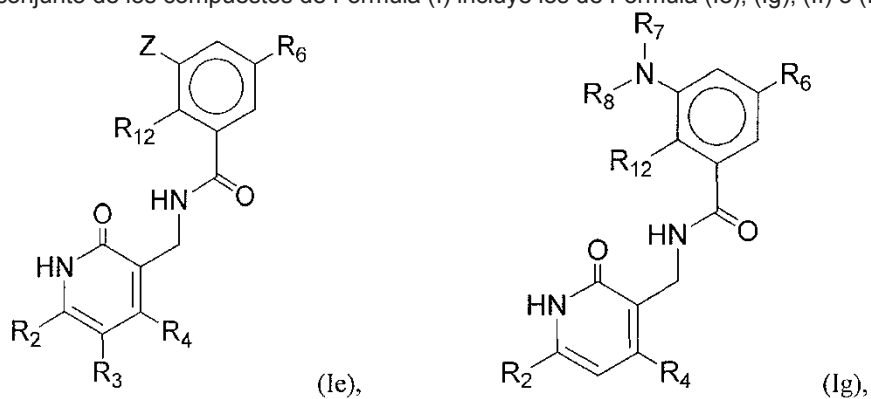


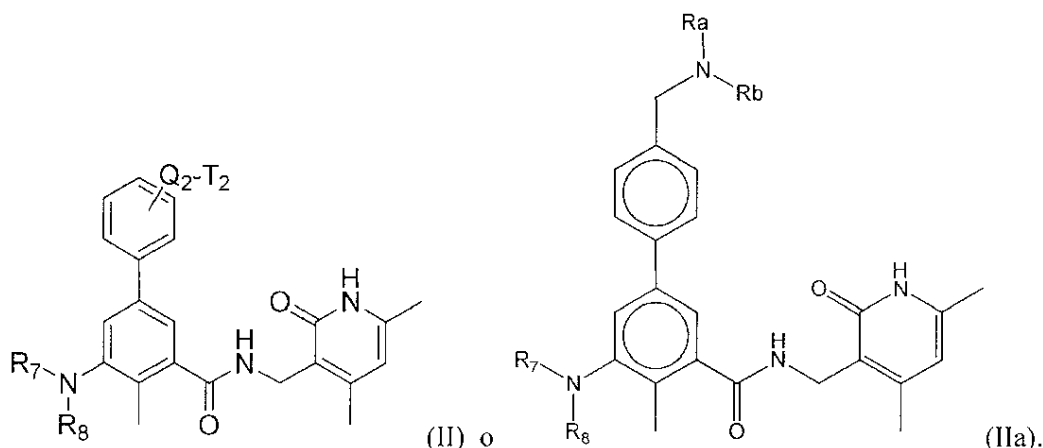
Otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (Ib), (Ic) o (Id):



10

Todavía otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (Ie), (Ig), (II) o (IIa):





Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ig), (II) o (IIa) puede incluir una o más de los siguientes características:

- 5 X₁ es CR₁₁ y X₂ es CR₁₃.
X₁ es CR₁₁ y X₂ es N.
X₁ es N y X₂ es CR₁₃.
X₁ es N y X₂ es N.
Z es NR₇R₈.
Z es CR₇R₈R₁₄.
- 10 Z es OR₇.
Z es S(O)_nR₇, en que n es 0, 1 o 2.
R₆ es arilo C₆-C₁₀ no sustituido o heteroarilo de 5 ó 6 miembros no sustituido.
R₆ es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más -Q₂-T₂ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con uno o más -Q₂-T₂.
- 15 R₆ es fenilo sustituido con uno o más -Q₂-T₂.
R₆ es heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.
R₆ es quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.
- 20 T₂ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a o -S(O)₂NR_aR_b.
T₂ es -NR_aR_b, en que cada uno de R_a y R_b, es independientemente H o alquilo C₁-C₆, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, el alquilo C₁-C₆ y estando el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (p. ej., 4 a 7 miembros) opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.
- 25 Q₂ es enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.
Q₂ es un enlace o enlazador metilo o etilo y T₂ es H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻ o -S(O)₂NR_aR_b.
R₇ no es H.
R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4-12 miembros (p. ej., de 4 a 7 miembros), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.
- 30 R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.
R₇ es piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₅-T₅.
- 35 T₅ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (por ejemplo, 4 a 7 miembros).
Q₅ es un enlace y T₅ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (p. ej., de 4 a 7 miembros).
Q₅ es CO, S(O)₂ o NHC(O); y T₅ es alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (p. ej., de 4 a 7 miembros).
- 40 Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es H o arilo C₆-C₁₀.
Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o S(O)_qR_q.
R₁₁ es H.
R₇ es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₅-T₅.
Q₅ es NHC(O) y T₅ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

- R es isopropilo.
Cada uno de R₂ y R₄, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con amino, mono-
alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, o arilo C₆-C₁₀
Cada uno de R₂ y R₄ es metilo.
- 5 R₁ es H
R₁₂ es H, metilo, etilo, etenilo o halo.
R₁₂ es metilo.
R₁₂ es etilo.
R₁₂ es etenilo.
- 10 R₈ es H, metilo o etilo.
- R₈ es metilo.
R₈ es etilo.
R₈ es 4 a 7-heterocicloalquilo, p. ej., tetrahidropirano.
- 15 Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄ en que R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo
seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y ciclohexenilo, cada
opcionalmente sustituido con un -Q₆-T₆.
R₁₃ es H o metilo.
R₁₃ es H.
- 20 R₃ es H.
A- es Br⁻ o Cl⁻.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más soportes farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos seleccionados de los de cualquier fórmula descrita en esta memoria.

- 25 Otro aspecto de esta invención implica una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados de los de cualquier fórmula descrita en esta memoria, para uso en un método para tratar o prevenir el cáncer.

- A menos que se indique lo contrario, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye usos de los compuestos para proporcionar dicho tratamiento o profilaxis tal como se describe en la memoria descriptiva, así como usos de los compuestos para preparar un medicamento para tratar o prevenir tales afecciones. El tratamiento incluye el tratamiento de animales humanos o no humanos, incluyendo roedores y otros modelos de enfermedad.
- 30

- Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer con la metilación aberrante H3-K27 una cantidad eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer. Ejemplos de metilación aberrante H3-K27 pueden incluir un aumento global en y/o la distribución alterada de di- o tri-metilación H3-K27 dentro de la cromatina de las células cancerosas.
- 35

- Por ejemplo, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres que sobre-expresan EZH2 u otras subunidades PRC2, contienen mutaciones de pérdida de función en desmetilasas H3-K27 tal como UTX, o sobre-expresan proteínas accesorias tales como PHF19/PCL3 capaz de aumentar y/o localizar erróneamente la actividad de EZH2 (véanse las referencias en Sneeringer et al Proc Natl Acad Sci USA 107(49):20980-5, 2010).
- 40

Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que sobre-expresa EZH2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer.

- 45 Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer una mutación de pérdida de función en la desmetilasa UTX de H3-K27 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquier Fórmula descrita en esta memoria, en que el o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer.

- Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que sobre-expresa un o unos componentes accesorios de la PRC2, tal como PHF19/PCL3, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o
- 50

más compuestos de cualquier Fórmula descrita en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer.

Todavía en otro aspecto, esta invención se refiere a un método de modular la actividad de la EZH2 de tipo salvaje, la subunidad catalítica del complejo PRC2 que cataliza la mono- a tri-metilación de lisina 27 en la histona H3 (H3 K27).

5 Por ejemplo, la presente invención se refiere a un método de inhibir la actividad de EZH2 en una célula. Este método puede llevarse a cabo in vitro o in vivo.

En aún otro aspecto, esta invención caracteriza a un método de inhibir en un sujeto la conversión de H3-K27 a H3-K27 trimetilada. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de cualquier de las Fórmulas describe en este documento para inhibir la actividad histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo de este modo la conversión de H3-K27 a H3-K27 trimetilada en el sujeto.

10

Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquier Fórmula descrita en esta memoria, en donde el o los compuestos inhiben la actividad histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer.

15 Por ejemplo, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en linfoma folicular y linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) del subtipo semejante a las células B del centro germinal (GCB). Por ejemplo, el cáncer es linfoma, leucemia o melanoma. Preferiblemente, el linfoma es un linfoma no Hodgkin, linfoma folicular o linfoma de células B grandes difuso. Alternativamente, la leucemia es leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.

20 La afección precancerosa es síndrome de mielodisplasia (MDS, anteriormente conocido como pre-leucemia).

Por ejemplo, el cáncer es un cáncer hematológico.

Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de cualquier Fórmula descrita en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben selectivamente la actividad histona metiltransferasa del mutante Y641 de EZH2, tratando de este modo el cáncer.

25

Por ejemplo, el método comprende, además, las etapas de realizar un ensayo para detectar un mutante Y641 de EZH2 en una muestra que comprende células cancerosas de un sujeto que tiene un cáncer.

En todavía otro aspecto, esta invención se refiere a un método para modular la actividad de la histona metiltransferasa EZH2 de tipo salvaje y mutante, la subunidad catalítica del complejo PRC2 que cataliza la mono- a tri-metilación de la lisina 27 en histona H3 (H3-K27). Por ejemplo, la presente invención se refiere a un método de inhibir la actividad de determinadas formas mutantes de EZH2 en una célula. Las formas mutantes de EZH2 incluyen una sustitución de otro residuo aminoácido por tirosina 641 (Y641, también Tyr641) de EZH2 de tipo salvaje. El método incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria. Este método puede llevarse a cabo in vitro o in vivo.

30

En aún otro aspecto, esta invención caracteriza a un método de inhibir en una conversión de un sujeto de H3-K27 a H3-K27 trimetilada. El método comprende administrar a un sujeto que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria para inhibir la actividad histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo de este modo la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilada en el sujeto. Por ejemplo, la actividad histona metiltransferasa inhibida es la del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, el compuesto de esta invención inhibe selectivamente la actividad histona metiltransferasa del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, el mutante Y641 de EZH2 se selecciona del grupo que consiste en Y641C, Y641F, Y641H, Y641N y Y641S.

35

40

El método de inhibir en un sujeto la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilada también puede comprender realizar un ensayo para detectar un mutante Y641 de EZH2 en una muestra de un sujeto antes de administrar al sujeto que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria. Por ejemplo, la realización del ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye la resecuenciación del genoma completo o resecuenciación de la región diana que

45

detecta un ácido nucleico que codifica el mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, la realización del ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye poner en contacto la muestra con un anticuerpo que se une específicamente a un polipéptido o fragmento del mismo característico del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, la realización del ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye poner en contacto la muestra en condiciones altamente rigurosas con una sonda de ácido nucleico que se hibrida con un ácido nucleico que codifica un polipéptido o fragmento del mismo característico del mutante Y641 de EZH2.

Además, la invención también se refiere a un método para identificar un inhibidor de un mutante Y641 de EZH2. El método comprende las etapas de combinar un mutante Y641 aislado de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupos metilo y un compuesto de ensayo, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 no metilada, H3-K27 monometilada, H3-K27 dimetilada, y cualquier combinación de las mismas; y realizar un ensayo para detectar la metilación de H3-K27 (p. ej., formación de H3-K27 trimetilada) en el sustrato de histona, identificando de este modo el compuesto de ensayo como un inhibidor del mutante Y641 de EZH2 cuando la metilación de H3-K27 (p. ej., la formación de H3-K27 trimetilada) en presencia del compuesto de ensayo es menor que la metilación de H3-K27 (p. ej., formación de H3-K27 trimetilada) en ausencia del compuesto de ensayo.

En una realización, la realización del ensayo para detectar la metilación de H3-K27 en el sustrato de histona comprende medir la incorporación de grupos metilo marcados.

En una realización, los grupos metilo marcados son grupos metilo isotópicamente marcados.

En una realización, la realización del ensayo para detectar la metilación de H3-K27 en el sustrato de histona comprende poner en contacto el sustrato de histona con un anticuerpo que se une específicamente a H3-K27 trimetilada.

También dentro del alcance de la invención se encuentra un método de identificar un inhibidor selectivo de un mutante Y641 de EZH2. El método comprende las etapas de combinar un mutante Y641 aislado de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupos metilo y un compuesto de ensayo, en donde el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilada, H3-K27 dimetilada y una combinación de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada, formando de este modo una mezcla de ensayo; combinar un EZH2 de tipo salvaje aislado con un sustrato de histona, un donante de grupos metilo y un compuesto de ensayo, en donde el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilada, H3-K27 dimetilada y una combinación de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada, formando de este modo una mezcla de control; realizar un ensayo para detectar la trimetilación del sustrato de histona en cada uno de la mezcla de ensayo y la mezcla de control; calcular la relación de (a) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 y el compuesto de ensayo (M+) a (b) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 sin el compuesto de ensayo (M-); calcular la relación de (c) trimetilación con el EZH2 de tipo salvaje y el compuesto de ensayo (WT +) a (d) trimetilación con el EZH2 de tipo salvaje sin el compuesto de ensayo (WT-); comparar la relación (a)/(b) con la relación (c)/(d); e identificar el compuesto de ensayo como un inhibidor selectivo del mutante Y641 de EZH2 cuando la relación (a)/(b) es menor que la relación (c)/(d).

La presente invención proporciona, además, un método de identificar un sujeto como un candidato para el tratamiento con uno o más compuestos de la invención. El método comprende las etapas de realizar un ensayo para detectar un mutante Y641 de EZH2 en una muestra de un sujeto; e identificar un sujeto que expresa un mutante Y641 de EZH2 como un candidato para el tratamiento con uno o más compuestos de la invención, en el que el o los compuestos inhiben la actividad histona metiltransferasa de EZH2.

Todavía otro aspecto de la invención es un método para inhibir la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilada. El método comprende la etapa de poner en contacto un mutante Y641 de EZH2 con un sustrato de histona que comprende H3-K27 y una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, en el que el compuesto inhibe la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo de este modo la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilada.

Además, los compuestos o métodos descritos en esta memoria se pueden utilizar para la investigación (p. ej., el estudio de enzimas epigenéticas) y otros fines no terapéuticos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. En la memoria descriptiva, las formas en singular incluyen también el plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta memoria se pueden utilizar en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen a continuación métodos y materiales adecuados.

Las referencias citadas en esta memoria no se admiten como técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, controlará la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1(A) es un gráfico idealizado del recuento de células (es decir, el número de células) como una función del tiempo que muestra la proliferación exponencial durante el crecimiento celular en fase logarítmica.

La Figura 1(B) es un gráfico idealizado de $\ln$ (recuento de células) como una función del tiempo para los datos del panel (A).

La Figura 2 es un gráfico que muestra curvas de crecimiento celular bifásicas en presencia de un compuesto antiproliferativo para las que hay un retraso antes de realizar el impacto del compuesto sobre el crecimiento celular. El compuesto comienza a afectar el crecimiento celular en el instante marcado "inicio del impacto". Los círculos en negro representan los datos idealizados para la muestra de control de vehículo (o disolvente) que no es tratada con el compuesto. Los otros símbolos representan las curvas de crecimiento bifásico para las células tratadas con diferentes concentraciones de compuesto (es decir, fármacos).

La Figura 3 es una gráfica de k_p como una función de la concentración del compuesto para (A) un compuesto citostático y (B) un compuesto citotóxico, que ilustra la determinación gráfica de LCC para un agente citotóxico. Obsérvese que para un compuesto citostático (panel A), el valor de k_p nunca puede caer por debajo de cero.

La Figura 4 es un diagrama que muestra la metilación global de H3K27me3 en tumores WSU-DLCL2 de ratones tratados con el Compuesto 87 durante 7 días.

La Figura 5 es un diagrama que muestra la metilación global de H3K27me3 en tumores WSU-DLCL2 de ratones tratados con el Compuesto 141 durante 7 días.

La Figura 6 es un diagrama que muestra el crecimiento del tumor de ratones portadores de xenoinjerto WSU-DLCL2 durante el curso del tratamiento de 28 días tratados con vehículo o Compuesto 141.

La Figura 7 es un diagrama que muestra el crecimiento del tumor de ratones portadores de xenoinjerto WSU-DLCL2 tratados con el Compuesto 44.

La Figura 8 es un diagrama que muestra la metilación global de H3K27me3 en tumores WSU-DLCL2 de ratones tratados con el Compuesto 44 durante 28 y 7 días.

La Figura 9 es un diagrama que muestra el crecimiento del tumor de ratones portadores de xenoinjerto WSU-DLCL2 con tratamiento con Compuesto 44 en diferentes programas de dosificación.

La Figura 10 es un diagrama que muestra la metilación global de H3K27me3 en tumores WSU-DLCL2 de ratones tratados con el Compuesto 44 en diferentes programas de dosificación durante 28 días.

La Figura 11 es un diagrama que muestra el efecto del Compuesto 44 en el peso corporal del ratón. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar ($n = 9$). No se representan las dosis que dieron lugar a la mortalidad.

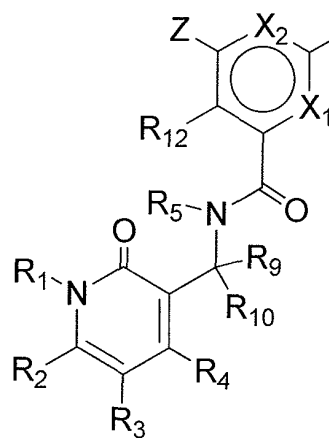
La Figura 12 es un diagrama que muestra los efectos antitumorales del Compuesto 44 administrado por vía oral contra un linfoma de células B grandes difuso de xenoinjerto KARPAS-422 en ratones. Los datos representan la media $\pm$ desviación estándar ($n = 9$). * $P < 0,05$ frente al control del vehículo el día 29 (medidas repetidas ANOVA seguidas del ensayo de comparación múltiple de tipo Dunnett). No se representan las dosis que dieron lugar a la mortalidad

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo, métodos de síntesis para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y diversos usos de los compuestos.

1. Compuestos de Benceno Sustituidos con Arilo o Heteroarilo

La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (I):



(I),

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. En la fórmula:

- 5 X₁ es N o CR₁₁;
 X₂ es N o CR₁₁;
 X₂ es N o CR₁₃;
 Z es NR₇R₈, OR₇, S(O)_nR₇, o CR₇R₈R₁₄, en que n es 0, 1 o 2;
 cada uno de R₁, R₅, R₉ y R₁₀, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o
 10 más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆,
 ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀,
 heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;
 cada uno de R₂, R₃ y R₄, independientemente, es -Q₁-T₁, en que Q₁ es un enlace o enlazador de alquilo C₁-
 15 C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano
 o R_{S1}, en el que R_{S1} es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, heterocicloalquilo de
 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y
 R_{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 20 halo, hidroxilo, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-
 alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5
 ó 6 miembros;
 R₆ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido
 con uno o más -Q₂-T₂, en que Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo,
 ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -
 25 C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b o R_{S2}, en que cada uno de R_a, R_b y R_c es
 independientemente H o R_{S3}, A⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de R_{S2} y R_{S3},
 independientemente, es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros
 o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de
 heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3}, y el
 30 anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno
 o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con
 halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₃ se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OR_d,
 COOR_d, -S(O)₂R_d, -NR_dR_e y -C(O)NR_dR_e, siendo cada uno de R_d y R_e, independientemente, H o alquilo C₁-
 35 C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o cualesquiera dos -Q₂-T₂ vecinos, junto con los átomos a los que están unidos, forman
 un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y
 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo,
 hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-
 40 C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6
 miembros;

5 R_7 es $-Q_4-T_4$, en donde Q_4 es un enlace, enlazador alquilo C_1-C_4 o enlazador alqueno C_2-C_4 , estando cada enlazador opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_4 es H, halo, ciano, NR_fR_g , $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$ o R_{S4} , en que cada uno de R_f y R_g es, independientemente, H o R_{S5} , cada uno de R_{S4} y R_{S5} es, independientemente, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y cada uno de R_{S4} y R_{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$, en donde Q_5 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, o enlazador alquilo C_1-C_3 , siendo R_k H o alquilo C_1-C_6 , y T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $S(O)_qR_q$, en que q es 0, 1 o 2 y R_q es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_5 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_5-T_5$ es oxo;

10 cada uno de R_8 , R_{11} , R_{12} y R_{13} , independientemente, es H, halo, hidroxilo, $COOH$, ciano, R_{S6} , OR_{S6} o $COOR_{S6}$, en que R_{S6} es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino o di-alquil C_1-C_6 -amino, y R_{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino y di-alquil C_1-C_6 -amino; o R_7 y R_8 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de C al que están unidos, forman cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C_3-C_8 formado por R_7 y R_8 está

15 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$, en donde Q_6 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$ o enlazador alquilo C_1-C_3 , R_m es H o alquilo C_1-C_6 , y T_6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $S(O)_pR_p$, en que p es 0, 1 o 2 y R_p es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T_6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_6 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_6-T_6$ es oxo;

20 y R_{14} está ausente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

Por ejemplo, X_1 es CR_{11} y X_2 es CR_{13} .

Por ejemplo, X_1 es CR_{11} y X_2 es N.

40 Por ejemplo, X_1 es N y X_2 es CR_{13} .

Por ejemplo, X_1 es N y X_2 es N.

Por ejemplo, Z es NR_7R_8 .

Por ejemplo, Z es $CR_7R_8R_{14}$.

Por ejemplo, Z es OR_7 .

45 Por ejemplo, Z es $S(O)_nR_7$, en que n es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, Z es SR_7 .

Por ejemplo, R_6 es arilo C_6-C_{10} no sustituido o heteroarilo de 5 ó 6 miembros no sustituido.

Por ejemplo, R_6 es arilo C_6-C_{10} no sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_8 es fenilo no sustituido.

Por ejemplo, R_6 es fenilo sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

- 5 Por ejemplo, R_6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, Q_2 es un enlace.

- 10 Por ejemplo, Q_2 es un enlazador alquilo C_1-C_3 no sustituido.

Por ejemplo, T_2 es alquilo C_1-C_6 o arilo C_6-C_{10} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, T_2 es un alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o alquilo C_3-C_6 ramificado no sustituido o sustituido, que incluye pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, T_2 es fenilo.

- 15 Por ejemplo, T_2 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo).

Por ejemplo, T_2 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

- 20 Por ejemplo, T_2 es $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$ o $-S(O)_2NR_aR_b$.

Por ejemplo, T_2 es $-NR_aR_b$ o $-C(O)NR_aR_b$, en que cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H o alquilo C_1-C_6 , o R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, estando el alquilo C_1-C_6 y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $-Q_3-T_3$.

- 25

Por ejemplo, Q_2 es enlazador alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

Por ejemplo, Q_2 es un enlace o enlazador metilo y T_2 es H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ o $-S(O)_2NR_aR_b$.

- 30 Por ejemplo, cada uno de R_a , R_b y R_c es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, uno de R_a , R_b y R_c es H.

Por ejemplo, R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales al átomo de N (p. ej., azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

- 35

Por ejemplo, -Q₃-T₃ es oxo.

Por ejemplo, T₂ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C₃-C₈ y uno o más -Q₃-T₃ son oxo.

Por ejemplo, Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ no sustituido o sustituido.

Por ejemplo, T₃ es H, halo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, alquilo C₁-C₃, OR_d, COOR_d, -S(O)₂R_d o -NR_dR_e.

5 Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

Por ejemplo, R₇ no es H.

Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_f.

Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_f, en que R_f es cicloalquilo C₃-C₈.

Por ejemplo, R₇ es arilo C₆-C₁₀ no sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

10 Por ejemplo, R₇ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₇ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₇ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

15 Por ejemplo, R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopianilo y morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₇ es heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₇ es isopropilo.

20 Por ejemplo, R₇ es pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₇ es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₇ es pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-tiopianilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

25 Por ejemplo, R₇ es ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahydro-2H-tiopianilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, uno o más -Q₅-T₅ son oxo.

Por ejemplo, R₇ es 1-oxido-tetrahydro-2H-tiopianilo o 1,1-dioxido-tetrahydro-2H-tiopianilo.

Por ejemplo, Q₅ es un enlace y T₅ es amino, mono-alquil C₁-C₆-amino o di-alquil C₁-C₆-amino.

Por ejemplo, Q₅ es NHC(O) y T₅ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

30 Por ejemplo, -Q₅-T₅ es oxo.

Por ejemplo, T₄ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C₃-C₈ y uno o más -Q₅-T₅ son oxo.

Por ejemplo, T₅ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alcóxido C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q₅ es un enlace y T₅ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

- 5 Por ejemplo, Q₅ es CO, S(O)₂ o NHC(O); y T₅ es alquilo C₁-C₆, alcóxido C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, T₅ es alquilo C₁-C₆ o alcóxido C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidróxido, ciano, alcóxido C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o cicloalquilo C₃-C₈.

Por ejemplo, Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es H o arilo C₆-C₁₀.

- 10 Por ejemplo, Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o S(O)_qR_q.

Por ejemplo, R₁₁ es H.

Por ejemplo, cada uno de R₂ y R₄, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o arilo C₆-C₁₀.

- 15 Por ejemplo, cada uno de R₂ y R₄, independientemente, es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con alcóxido C₁-C₆.

Por ejemplo, cada uno de R₂ y R₄ es metilo.

Por ejemplo, R₁ es H.

Por ejemplo, R₁₂ es H, metilo, etilo, etenilo o halo.

Por ejemplo, R₁₂ es metilo.

- 20 Por ejemplo, R₁₂ es etilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etenilo.

Por ejemplo, R₈ es H, metilo, etilo o etenilo.

Por ejemplo, R₈ es metilo.

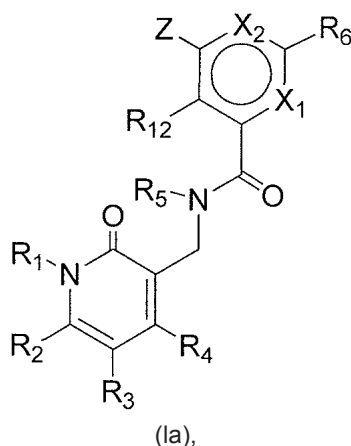
Por ejemplo, R₈ es etilo.

- 25 Por ejemplo, R₈ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetrahidropiridino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, morfolino, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, 2,6-diazaspiro[3.3]heptano, y similares).

- 30 Por ejemplo, R₈ es tetrahidropirano.

Por ejemplo, R₈ es tetrahidropirano y R₇ es -Q₄-T₄, en que Q₄ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₄ y T₄ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

- Por ejemplo, Z es NR_7R_8 o $\text{CR}_7\text{R}_8\text{R}_{14}$, en la que R_7 y R_8 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetano, tetrahydro, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuran, piperidino, 1,2,3,6-tetrahydropyridino, piperazino, tetrahydro-2H-pyran, 3,6-dihydro-2H-pyran, tetrahydro-2H-thiopyran y morfolino, 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano, y similares) o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_6\text{-T}_6$.
- 5 Por ejemplo, el anillo formado por R_7 y R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano y ciclohexeno, cada uno opcionalmente sustituido con un $-\text{Q}_6\text{-T}_6$.
- 10 Por ejemplo, $-\text{Q}_6\text{-T}_6$ es oxo.
- Por ejemplo, T_6 es H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.
- Por ejemplo, Q_6 es un enlace y T_6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.
- 15 Por ejemplo, Q_6 es CO , S(O)_2 o NHC(O) ; y T_6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.
- Por ejemplo, T_6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, amino, mono-alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino, di-alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ -amino o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$.
- Por ejemplo, Q_6 es enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y T_6 es H o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$.
- 20 Por ejemplo, Q_6 es enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y T_6 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o $\text{S(O)}_p\text{R}_p$.
- Por ejemplo, cada uno de R_p y R_q , independientemente, es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.
- Por ejemplo, R_{13} es H o metilo.
- Por ejemplo, R_{13} es H.
- Por ejemplo, R_3 es H.
- 25 Por ejemplo, A^- es Br^- o Cl^- .
- Por ejemplo, cada uno de R_5 , R_9 y R_{10} es H.
- La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (Ia)



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X_1 es N o CR_{11} ;

X_2 es N o CR_{13} ;

Z es NR_7R_8 , OR_7 , $S(O)_nR_7$, o $CR_7R_8R_{14}$, en que n es 0, 1 o 2;

cada uno de R_1 y R_5 , independientemente, es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

cada uno de R_2 , R_3 y R_4 , independientemente, es $-Q_1-T_1$, en que Q_1 es un enlace o enlazador de alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_1 es H, halo, hidroxilo, $COOH$, ciano o RS_1 , en el que RS_1 es alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y

RS_1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R_6 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, en que Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_2 es H, halo, ciano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$ o RS_2 , en que cada uno de R_a , R_b y R_c es independientemente H o RS_3 , A^- es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de RS_2 y RS_3 ,

independientemente, es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de RS_2 , RS_3 , y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, en donde Q_3 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_3 se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$ y $-C(O)NR_dR_e$, siendo cada uno de R_d y R_e , independientemente, H o alquilo C_1-C_6 , o $-Q_3-T_3$ es oxo; o cualesquiera dos $-Q_2-T_2$ vecinos, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R_7 es $-Q_4-T_4$, en donde Q_4 es un enlace, enlazador alquilo C_1-C_4 o enlazador alquenilo C_2-C_4 , estando cada enlazador opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_4 es H, halo, ciano, NR_fR_g , $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$ o RS_4 , en que cada uno de R_f y R_g es, independientemente, H o RS_5 , cada uno de RS_4 y RS_5 es, independientemente, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y cada uno de RS_4 y RS_5 está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-$

- 5 T_5 , en donde Q_5 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, o enlazador alquilo C_1-C_3 , siendo R_k H o alquilo C_1-C_6 , y T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $S(O)_qR_q$, en que q es 0, 1 o 2 y R_q es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_5 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_5-T_5$ es oxo;
- 10 cada uno de R_8 , R_{11} , R_{12} y R_{13} , independientemente, es H, halo, hidroxilo, $COOH$, ciano, RS_6 , OR_{S6} o $COOR_{S6}$, en que R_{S6} es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino o di-alquil C_1-C_6 -amino, y R_{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino y di-alquil C_1-C_6 -amino; o R_7 y R_8 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de C al que están unidos, forman cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C_3-C_8 formado por R_7 y R_8 está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$, en donde Q_6 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$ o enlazador alquilo C_1-C_3 , R_m es H o alquilo C_1-C_6 , y T_6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $S(O)_pR_p$, en que p es 0, 1 o 2 y R_p es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T_6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_6 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_6-T_6$ es oxo; y R_{14} está ausente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.
- 30

Por ejemplo, X_2 es CR_{13} .

Por ejemplo, X_1 es CR_{11} y X_2 es N.

Por ejemplo, X_2 es N.

- 35 Por ejemplo, Z es NR_7R_8 .

Por ejemplo, Z es $CR_7R_8R_{14}$.

Por ejemplo, Z es OR_7 .

Por ejemplo, Z es $S(O)_nR_7$, en que n es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, Z es SR_7 .

- 40 Por ejemplo, R_6 es arilo C_6-C_{10} no sustituido o heteroarilo de 5 ó 6 miembros no sustituido.

Por ejemplo, R_6 es arilo C_6-C_{10} no sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_8 es fenilo no sustituido.

Por ejemplo, R_6 es fenilo sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

5 Por ejemplo, Q_2 es un enlace.

Por ejemplo, Q_2 es un enlazador alquilo C_1-C_3 no sustituido.

Por ejemplo, T_2 es alquilo C_1-C_6 o arilo C_6-C_{10} , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, T_2 es un alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o alquilo C_3-C_6 ramificado no sustituido o sustituido, que incluye pero no se limita a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

10 Por ejemplo, T_2 es fenilo.

Por ejemplo, T_2 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo).

15 Por ejemplo, T_2 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, T_2 es $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$ o $-S(O)_2NR_aR_b$.

20 Por ejemplo, T_2 es $-NR_aR_b$ o $-C(O)NR_aR_b$, en que cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H o alquilo C_1-C_6 , o R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, estando el alquilo C_1-C_6 y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, Q_2 es enlazador alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

Por ejemplo, Q_2 es un enlace o enlazador metilo y T_2 es H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ o $-S(O)_2NR_aR_b$.

25 Por ejemplo, cada uno de R_a , R_b y R_c es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, uno de R_a , R_b y R_c es H.

30 Por ejemplo, R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales al átomo de N (p. ej., azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, $-Q_3-T_3$ es oxo.

35 Por ejemplo, T_2 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C_3-C_8 y uno o más $-Q_3-T_3$ son oxo.

Por ejemplo, Q_3 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 no sustituido o sustituido.

Por ejemplo, T_3 es H, halo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, alquilo C_1-C_3 , OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$ o $-NR_dR_e$.

Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

Por ejemplo, R_7 no es H.

Por ejemplo, R_7 es $-C(O)R_f$.

5 Por ejemplo, R_7 es $-C(O)R_f$, en que R_f es cicloalquilo C_3-C_8 .

Por ejemplo, R_7 es arilo C_6-C_{10} no sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

10 Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetrahydro-2H-pirano, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopianilo y morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

15 Por ejemplo, R_7 es isopropilo.

Por ejemplo, R_7 es pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_5-T_5$.

20 Por ejemplo, R_7 es pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-tiopianilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahydro-2H-tiopianilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, uno o más $-Q_5-T_5$ son oxo.

Por ejemplo, R_7 es 1-oxido-tetrahydro-2H-tiopianilo o 1,1-dioxido-tetrahydro-2H-tiopianilo.

25 Por ejemplo, Q_5 es un enlace y T_5 es amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino o di-alquil C_1-C_6 -amino.

Por ejemplo, Q_5 es $NHC(O)$ y T_5 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

Por ejemplo, $-Q_5-T_5$ es oxo.

Por ejemplo, T_4 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C_3-C_8 y uno o más $-Q_5-T_5$ son oxo.

30 Por ejemplo, T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q₅ es un enlace y T₅ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q₅ es CO, S(O)₂ o NHC(O); y T₅ es alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

5 Por ejemplo, T₅ es alquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o cicloalquilo C₃-C₈.

Por ejemplo, Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es H o arilo C₆-C₁₀.

Por ejemplo, Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o S(O)_qR_q.

Por ejemplo, R₁₁ es H.

10 Por ejemplo, cada uno de R₂ y R₄, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o arilo C₆-C₁₀.

Por ejemplo, cada uno de R₂ y R₄, independientemente, es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con alcoxilo C₁-C₆.

Por ejemplo, cada uno de R₂ y R₄ es metilo.

Por ejemplo, R₁ es H.

15 Por ejemplo, R₅ es H.

Por ejemplo, R₁₂ es H, metilo, etilo, etenilo o halo.

Por ejemplo, R₁₂ es metilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etenilo.

20 Por ejemplo, R₈ es H, metilo, etilo o etenilo.

Por ejemplo, R₈ es metilo.

Por ejemplo, R₈ es etilo.

25 Por ejemplo, R₈ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, morfolino, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, y similares).

Por ejemplo, R₈ es tetrahidropirano.

30 Por ejemplo, R₈ es tetrahidropirano y R₇ es -Q₄-T₄, en que Q₄ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₄ y T₄ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄, en la que R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino,

1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano y morfolinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, y similares) o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆.

- 5 Por ejemplo, el anillo formado por R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo y ciclohexenilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₆-T₆.

Por ejemplo, -Q₆-T₆ es oxo.

Por ejemplo, T₆ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

- 10 Por ejemplo, Q₆ es un enlace y T₆ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q₆ es CO, S(O)₂ o NHC(O); y T₆ es alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, T₆ es alquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆, cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o cicloalquilo C₃-C₈.

- 15 Por ejemplo, Q₆ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₆ es H o arilo C₆-C₁₀.

Por ejemplo, Q₆ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₆ es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o S(O)_pR_p.

Por ejemplo, cada uno de R_p y R_q, independientemente, es alquilo C₁-C₆.

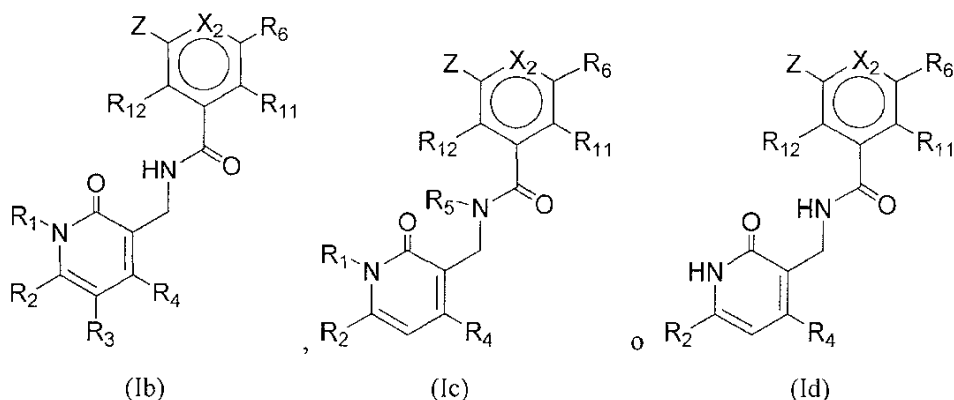
Por ejemplo, R₁₃ es H o metilo.

- 20 Por ejemplo, R₁₃ es H.

Por ejemplo, R₃ es H.

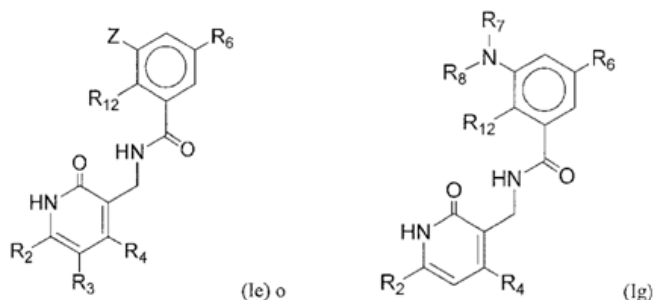
Por ejemplo, A⁻ es Br⁻ o Cl⁻.

La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (Ib), (Ic), o (Id):



- 25 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z, X₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₁ y R₁₂ se definen en esta memoria.

Todavía otro subconjunto de los compuestos de fórmula (I) incluye los de fórmula (Ie) o (Ig):

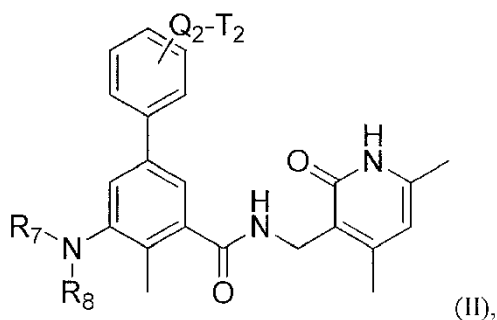


o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en donde Z, X₂, R₂, R₃, R₄, R₆ y R₁₂ se definen en esta memoria.

5 Por ejemplo, R₂, R₄ y R₁₂ son cada uno, independientemente, alquilo C₁₋₆.

Por ejemplo, R₆ es arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más -Q₂-T₂, en donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁₋₃, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)₂R_a, o R_{S2}, en que cada uno de R_a y R_b es, independientemente, H o R_{S3}, cada uno de R_{S2} y R_{S3}, independientemente, es alquilo C₁₋₆, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3}, y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros formado por R_a y R_b, está opcionalmente sustituido, independientemente, con uno o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁₋₃ y T₃ se selecciona de grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, OR_d, -S(O)₂R_d y -NR_dR_e, siendo cada uno de R_d y R_e, independientemente, H o alquilo C₁₋₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o cualesquiera dos -Q₂-T₂ vecinos, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de fórmula (II):



20 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

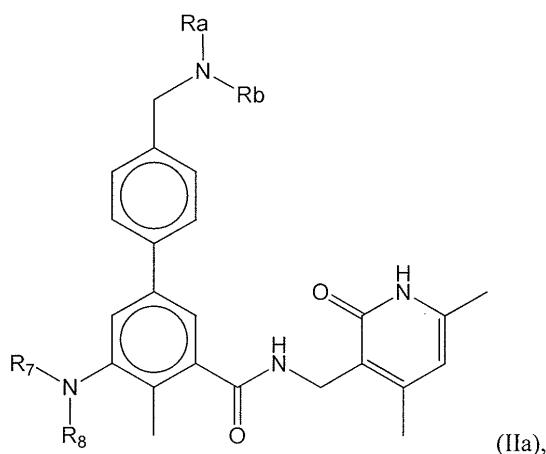
Q₂ es un enlace o enlazador metilo;
T₂ es H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻ o -S(O)₂NR_aR_b; y
R₇ es piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₅-T₅;
R₈ es etilo; y
R_a, R_b y R_c se definen en esta memoria.

Por ejemplo, Q₂ es un enlace.

Por ejemplo, Q₂ es un enlazador metilo.

Por ejemplo, T₂ es -NR_aR_b o -(R_aR_bR_c)⁺A⁻.

Todavía otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de la fórmula (IIa):



o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R₇, R₈, R_a, R_b y R_c se definen en esta memoria.

Los compuestos de fórmula (II) o (IIa) pueden incluir una o más de las siguientes características:

Por ejemplo, cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

Por ejemplo, uno de R_a y R_b es H.

Por ejemplo, R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales al átomo de N (p. ej., azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, morfolino, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

Por ejemplo, R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, o morfolino, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

Por ejemplo, uno o más -Q₃-T₃ son oxo.

Por ejemplo, Q₃ es un enlace o no sustituido o sustituido con enlazador alquilo C₁-C₃.

Por ejemplo, T₃ es H, halo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, alquilo C₁-C₃, OR_d, COOR_d, -S(O)₂R_d o -NR_dR_e.

Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

Por ejemplo, R₇ es cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R_7 es piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahydro-2H-tiopirano, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

Por ejemplo, R_7 es ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahydro-2H-tiopirano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

5 Por ejemplo, Q_5 es $NHC(O)$ y T_5 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

Por ejemplo, uno o más $-Q_5-T_5$ son oxo.

Por ejemplo, R_7 es 1-oxido-tetrahydro-2H-tiopirano o 1,1-dioxido-tetrahydro-2H-tiopirano.

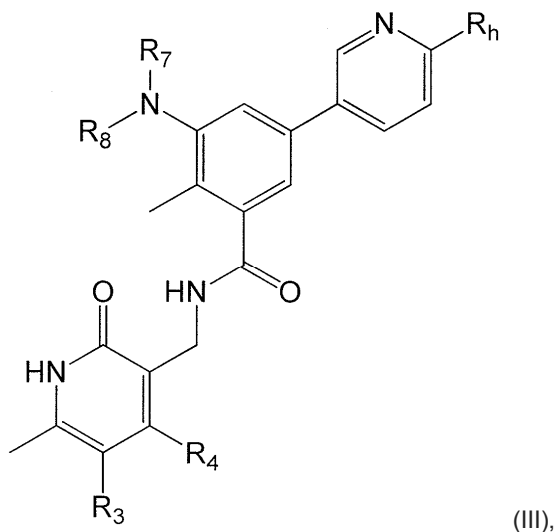
Por ejemplo, Q_5 es un enlace y T_5 es amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino.

10 Por ejemplo, Q_5 es CO , $S(O)_2$ o $NHC(O)$; y T_5 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, R_8 es H o alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino mono-alquil C_1-C_6 -amino y di-alquil C_1-C_6 -amino.

Por ejemplo, R_8 es H, metilo o etilo.

15 Todavía otro subconjunto de compuestos de Fórmula (I) incluye los de la fórmula (III):



o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

20 R_3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o halógeno;
 R_4 es alquilo C_1-C_3 ,
 R_7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R_8 ,
 R_8 es alquilo C_1-C_6 ;
 25 R_h es $-Q_h-T_h$, en donde Q_h es un enlace, un enlazador alquilo C_1-C_3 o $N(R_N)$; T_h es OR_{h1} o $-NR_{h1}R_{h2}$, en que R_{h1} y R_{h2} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 o uno de R_{h1} y R_{h2} es metilo y el otro es un heterocicloalquilo con contenido en N de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos metilos, o junto con el átomo de N al que están unidos, R_{h1} y R_{h2} formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno y nitrógeno, en donde dicho anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R_i ,

R_i es alquilo C_1-C_3 , $-NR_{N1}R_{N2}$ o un cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente independientemente sustituido con R_j ;

R_N es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

R_j es alquilo C_1-C_3 , $-NR_{N1}R_{N2}$ o $-NC(O)R_N$;

- 5 R_{N1} y R_{N2} son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido independientemente con R_j .

Por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

Por ejemplo, R_3 es halógeno, tal como, por ejemplo, fluoro o cloro. Por ejemplo, R_3 es fluoro.

- 10 Por ejemplo R_4 es metilo, etilo, propilo o isopropilo. Por ejemplo, R_4 es metilo. Por ejemplo, R_4 es isopropilo.

Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetrahydro-2H-pirano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahydropyridino, piperazino, tetrahydro-2H-pyranilo, 3,6-dihydro-2H-pyranilo, tetrahydro-2H-tiopyrano y morfolino, y similares).

- 15 Por ejemplo, R_7 es un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros.

Por ejemplo, R_7 es un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 6 miembros.

En algunas realizaciones, R_7 es piperidino, tetrahydropyranilo, cyclopentilo o cyclohexilo.

En algunas realizaciones, R_j es metilo. En algunas realizaciones, R_j es NH_2 .

Por ejemplo, R_8 es alquilo C_1 , C_2 o C_3 . Por ejemplo, R_8 es metilo. Por ejemplo, R_8 es etilo.

- 20 En algunas realizaciones, Q_h es un enlace. En otras, Q_h es metileno.

En algunas realizaciones, T_h es $N(CH_3)_2$.

En algunas realizaciones, uno de R_{h1} y R_{h2} es metilo y el otro es un heterocicloalquilo con contenido en N de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos metilos. Por ejemplo, el heterocicloalquilo con contenido en N de 6 miembros no está sustituido adicionalmente además de los uno o dos grupos metilo.

- 25 En algunas realizaciones, R_{h1} y R_{h2} , junto con el N al que están unidos, forman un anillo de 6 miembros. Por ejemplo, T_h se selecciona de piperidina, morfolina, piperazina, piperazina y N-metil-piperazina.

Por ejemplo, T_h es morfolina.

En algunas realizaciones, R_j es metilo o $N(CH_3)_2$. En algunas realizaciones, R_i es cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclo de 5 o 6 miembros. Por ejemplo, R_j es un cicloalquilo o un heterociclo de 6 miembros, sustituido con cero o un R_j .

- 30 En algunas realizaciones, R_N es H o metilo.

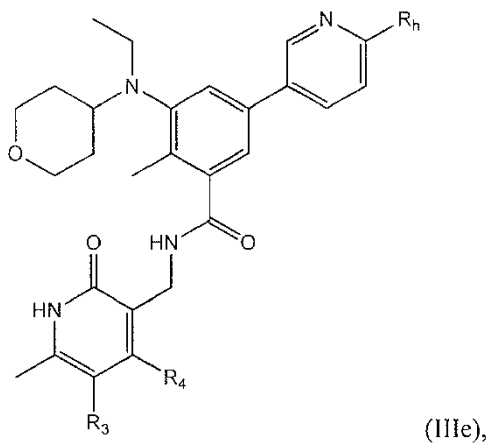
En determinados compuestos de Fórmula (III), compuestos de fórmula IIIa, R_3 es hidrógeno, R_4 es CH_3 y Q_h es metileno.

En determinados compuestos de fórmula III, compuestos de fórmula IIIb, R_3 es fluoro, R_4 es isopropilo y Q_h es un enlace.

- 35 En determinados compuestos de fórmula III, compuestos de fórmula IIIc, R_3 es hidrógeno, R_4 es propilo o isopropilo y Q_h es metileno.

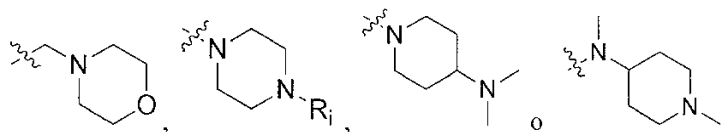
En determinados compuestos de fórmula III, compuestos de fórmula IIId, R_3 es hidrógeno, R_4 es propilo o isopropilo y Q es un enlace.

En determinados compuestos de fórmula III, compuestos de fórmula (IIIe),

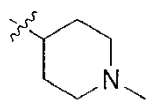


5 en donde

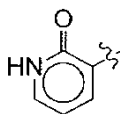
R_3 es H o F
 R_4 es metilo, i-propilo o n-propilo,
 R_h es



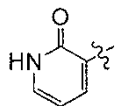
10 en que R_i es H, metilo o



15 Compuestos representativos de la presente invención incluyen compuestos listados en la Tabla 1. En la tabla siguiente, cada aparición de

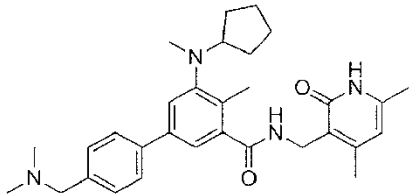
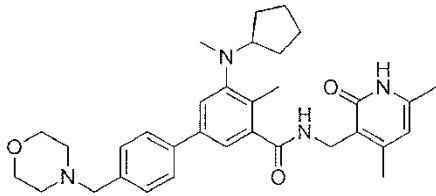
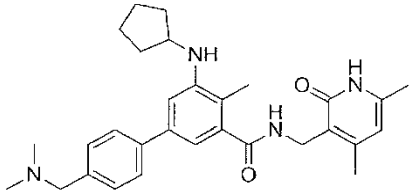
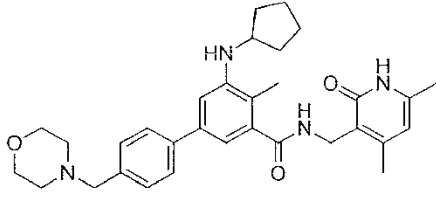
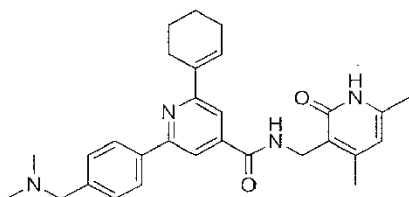


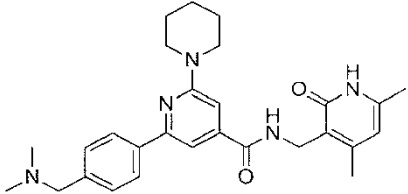
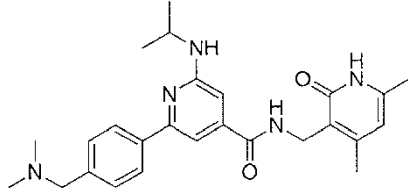
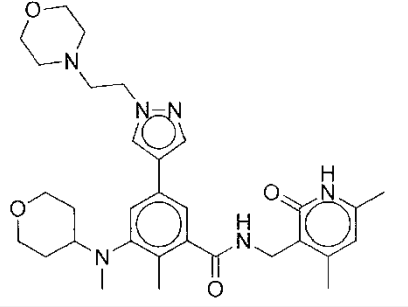
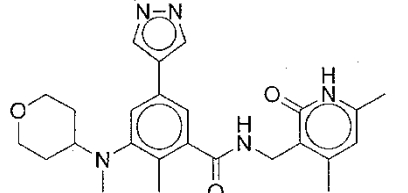
debe considerarse como

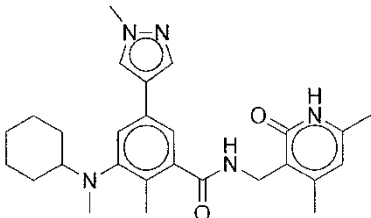
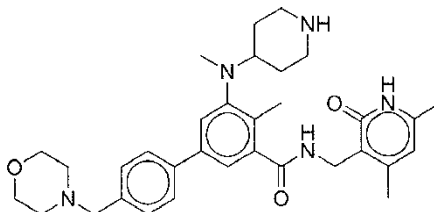
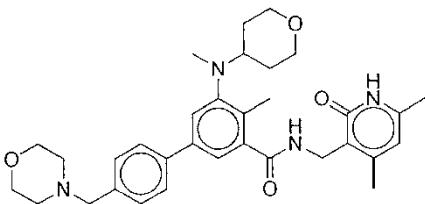
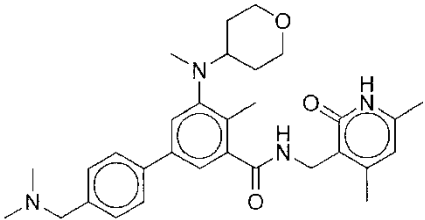
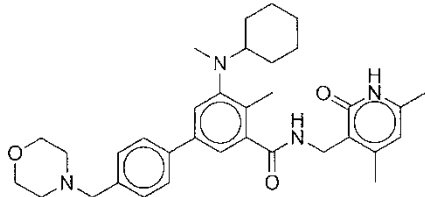


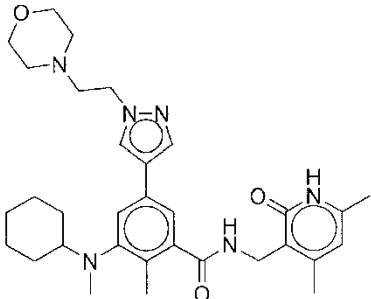
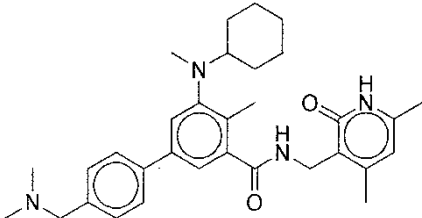
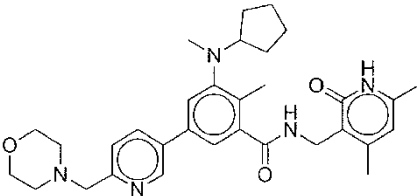
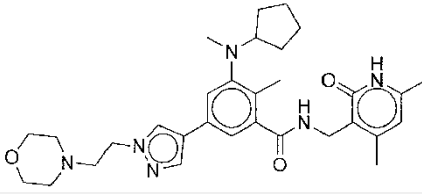
20

Tabla 1

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
1		501,39
2		543,22
3		486,21
4		529,30
5		471,30

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
6		474,30
7		448,25
8		563
9		464,3
10		462,4

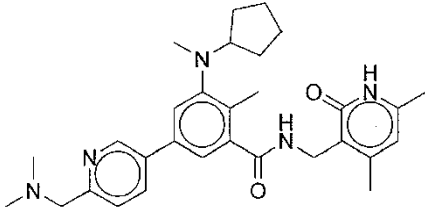
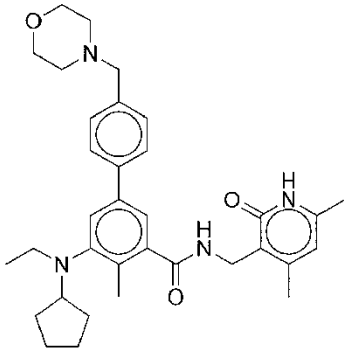
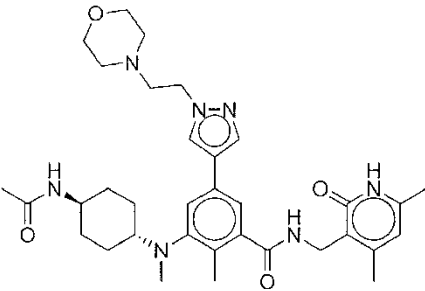
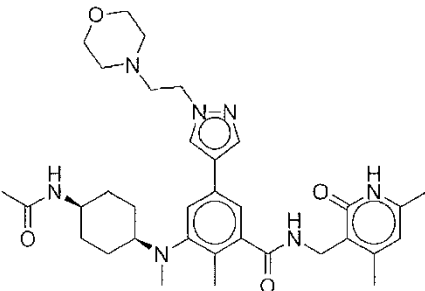
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
11		558,45
12		559,35
13		517,3
14		557,4

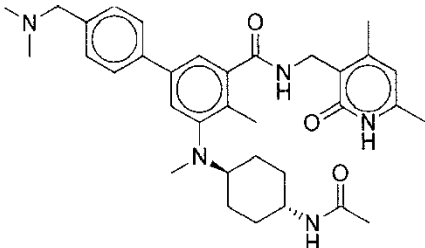
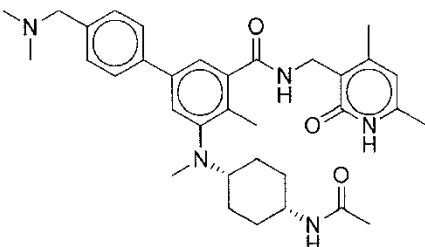
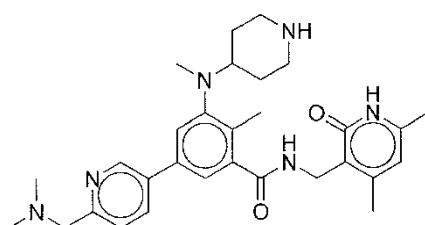
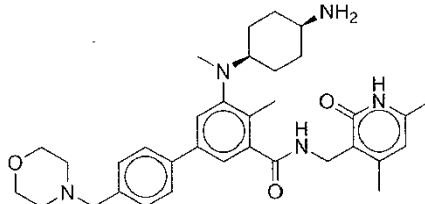
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
15		561,35
16		515,4
17		544,35
18		547,35
19		448,25

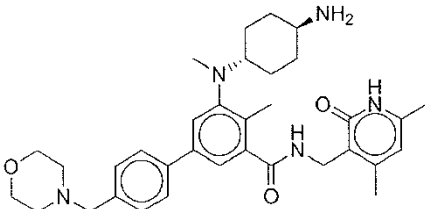
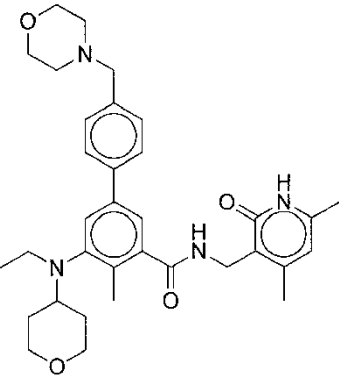
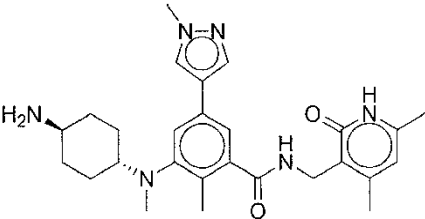
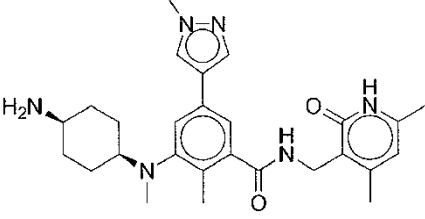
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
20		614,4
21		614,4
22		519,4
23		519,3

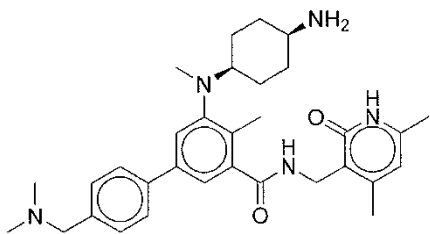
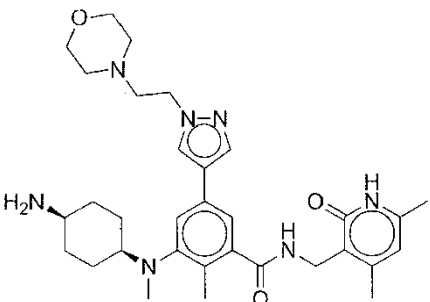
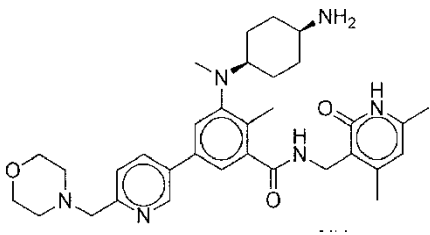
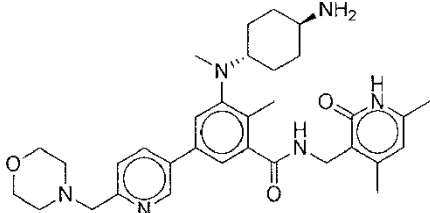
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
24		559,35
25		562,4
26		463,3
27		516,35
28		560,3

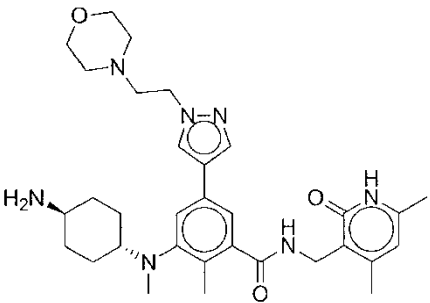
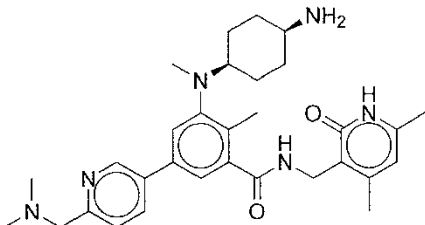
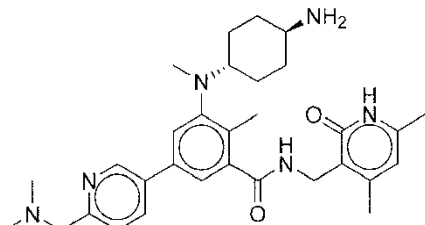
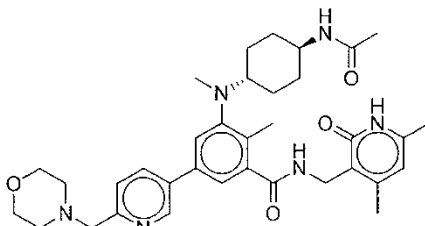
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
29		491,25
30		518,25
31		558,35
32		516,35

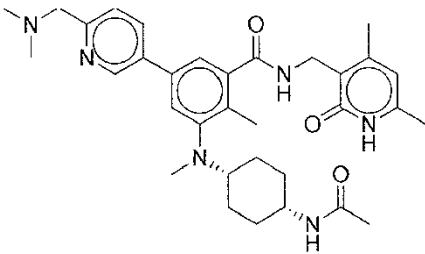
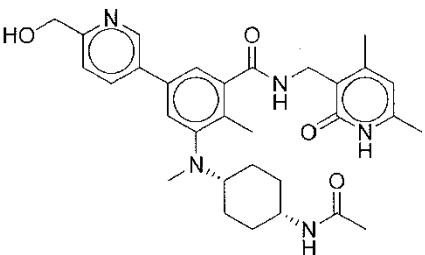
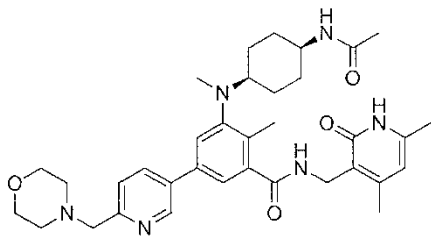
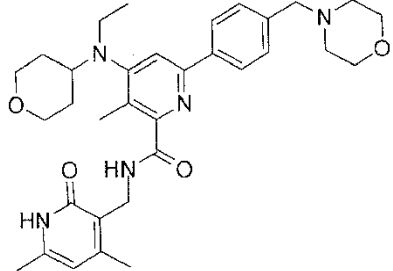
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
35		502,3
36		557,35
37		618,35
38		618,35

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
39		572,35
40		572,35
41		517,25
42		572,4
43		572,6

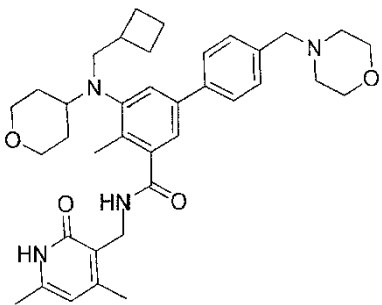
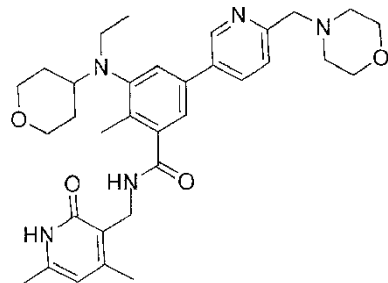
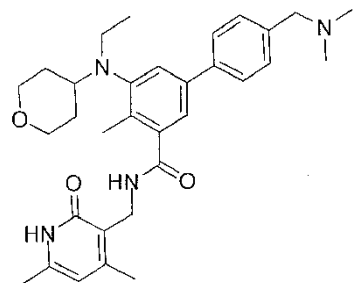
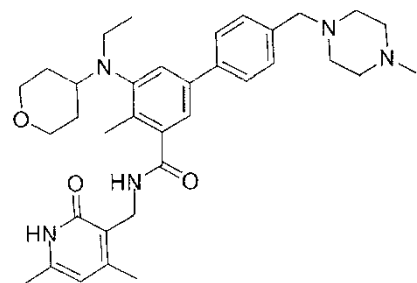
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
44		573,40
45		477,35
46		477,30
47		530,35

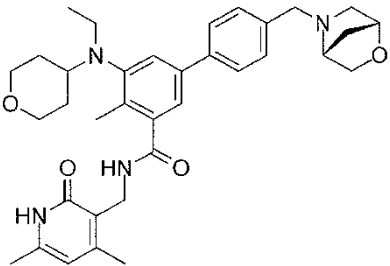
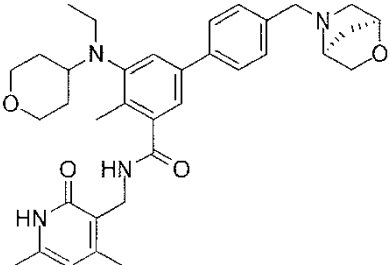
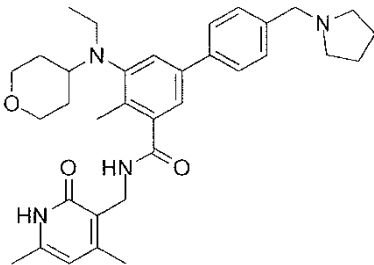
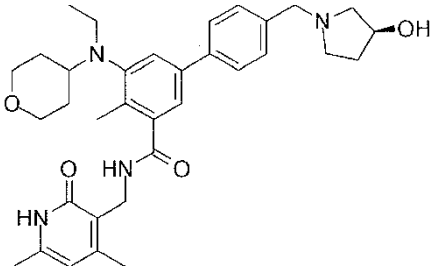
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
48		576,40
49		573,45
50		573,40
51		576,45

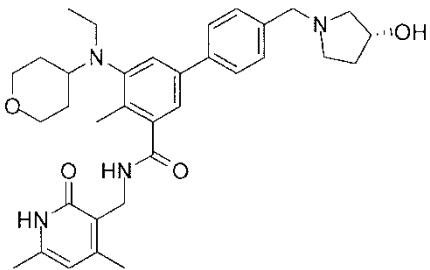
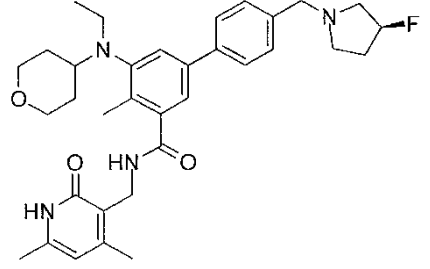
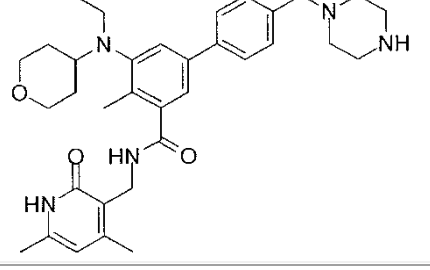
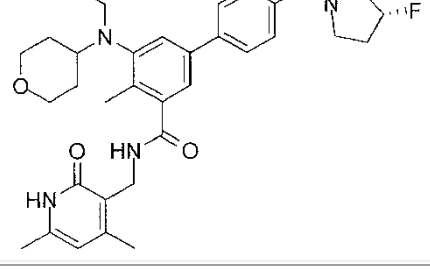
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
52		531,25
53		531,30
54		615,55
55		573,40

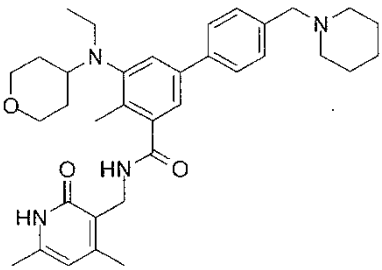
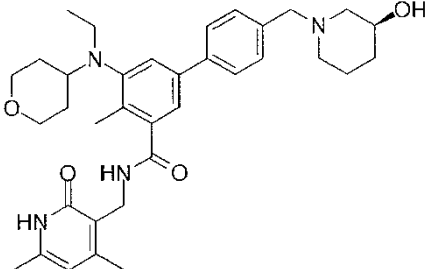
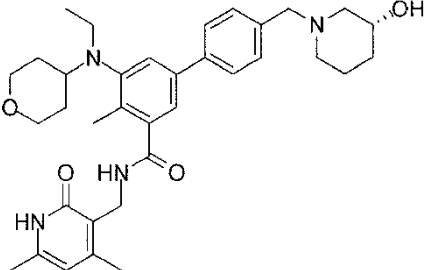
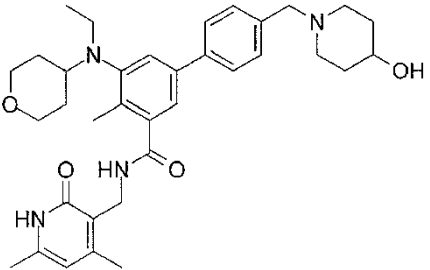
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
56		546,40
57		615,40
58		
59		587,40

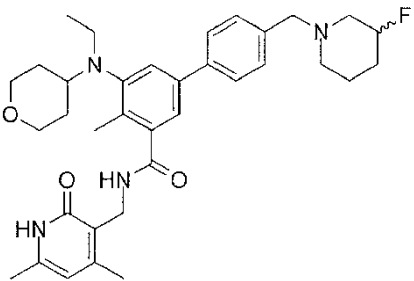
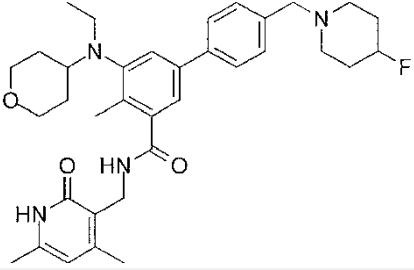
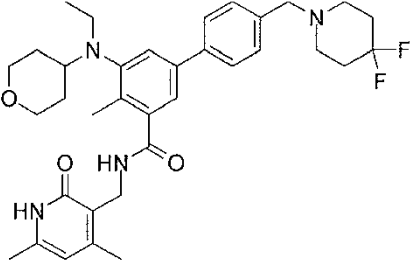
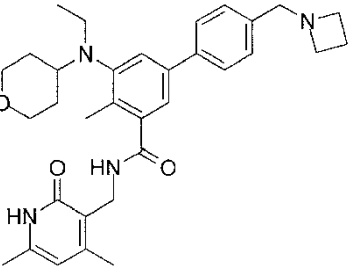
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
60		601,30
61		599,35
62		601,35
63		613,35

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
64		574,25
65		531,30
66		586,40
67		585,25

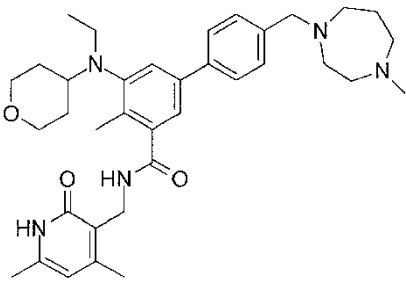
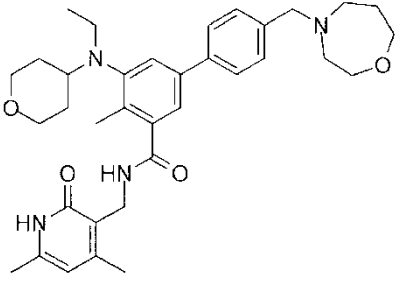
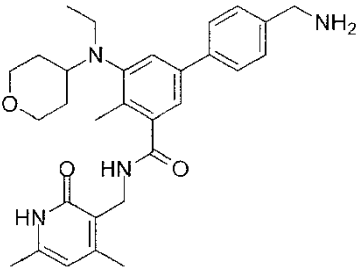
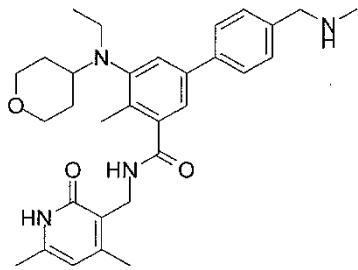
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
68		585,35
69		557,25
70		573,40
71		573,40

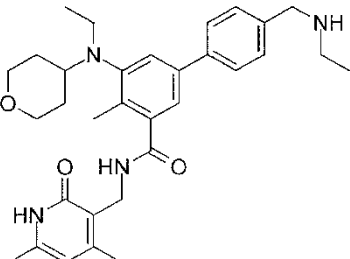
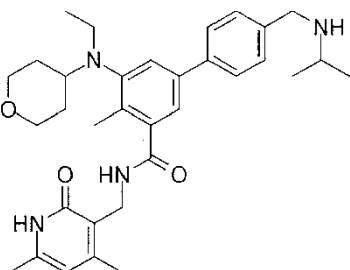
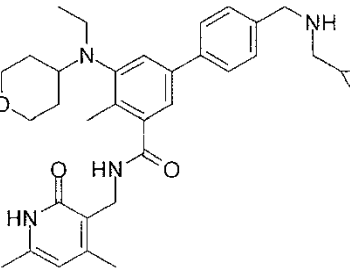
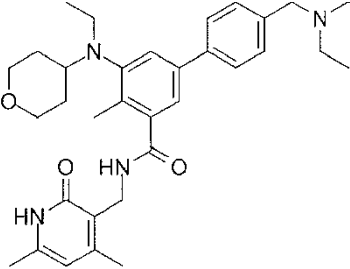
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
72		575,35
73		572,10
74		575,35
75		571,25

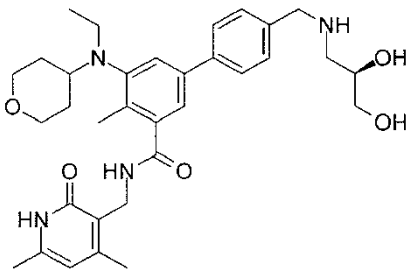
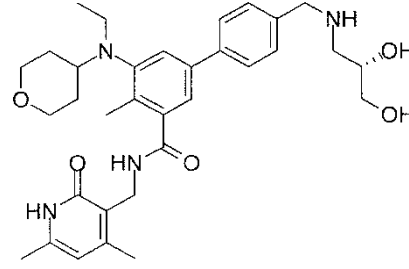
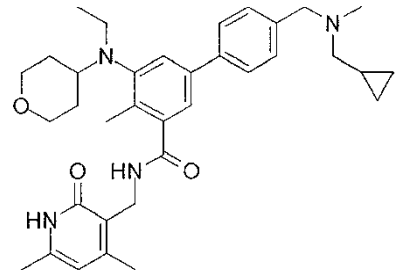
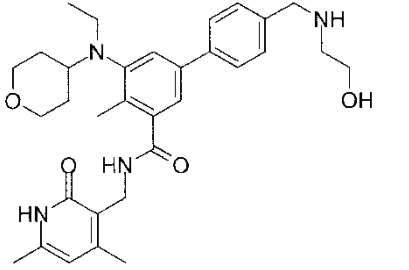
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
76		587,40
77		587,45
78		587,20
79		589,35

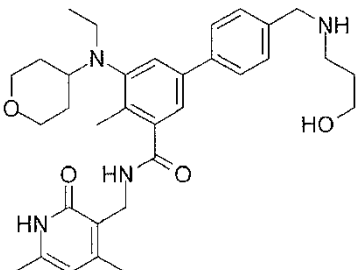
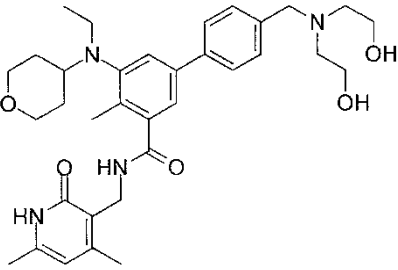
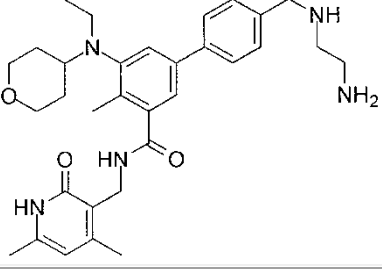
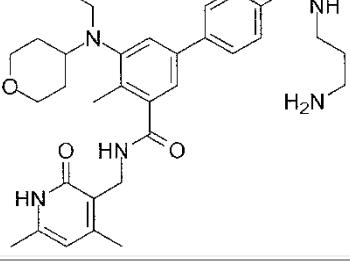
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
80		589,30
81		607,35
82		543,40
83		559,80

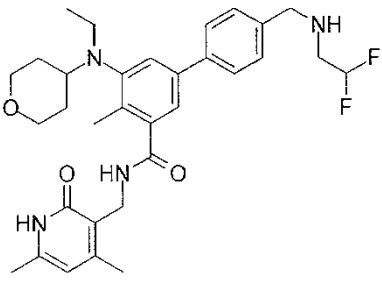
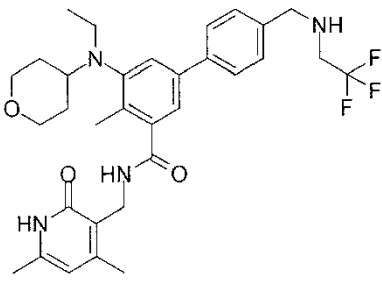
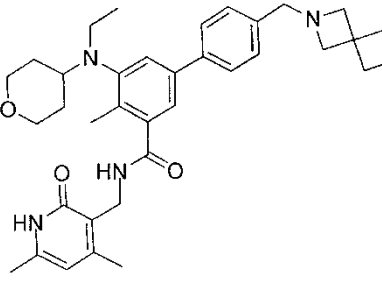
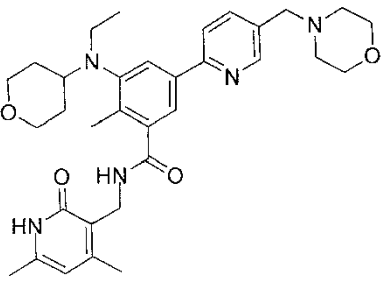
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
84		561,25
85		
86		585,37
87		600,30

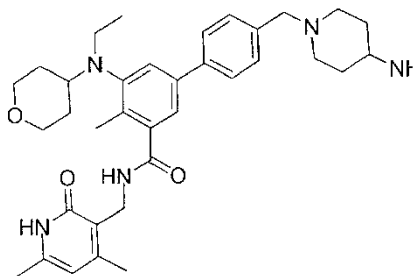
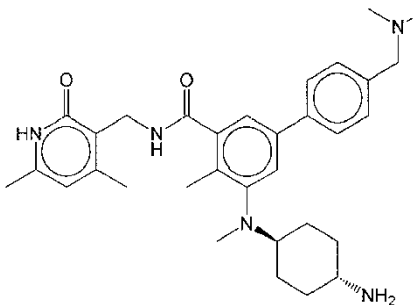
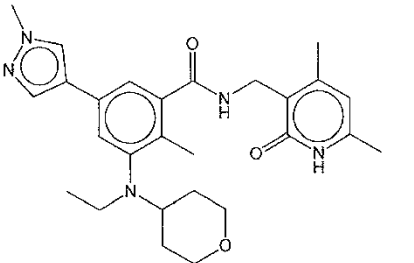
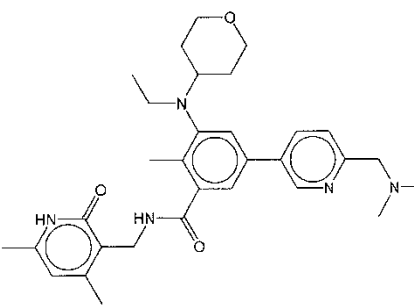
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
88		587,40
89		503,40
90		517,30
91		531,35

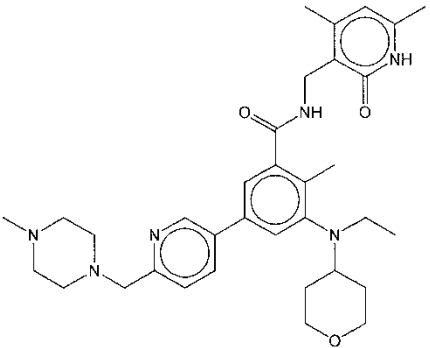
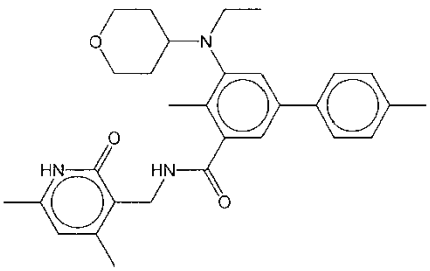
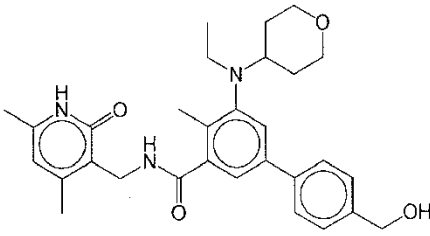
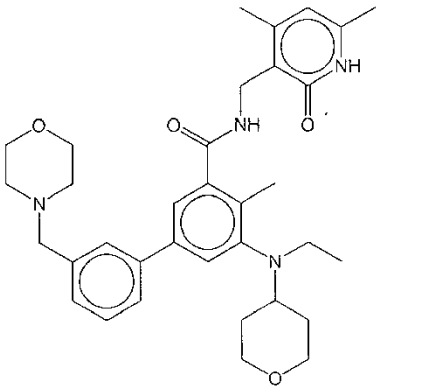
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
92		545,40
93		557,35
94		559,20
95		599,35 (M+Na)

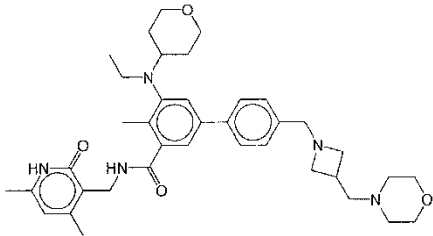
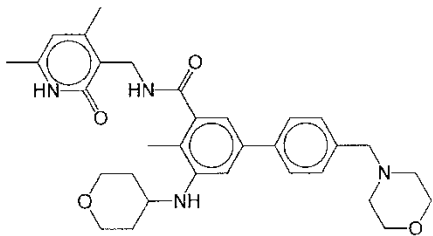
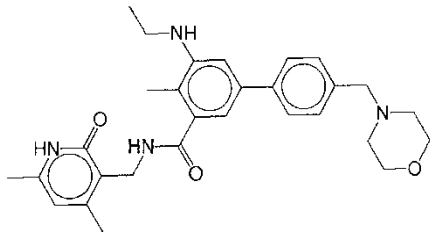
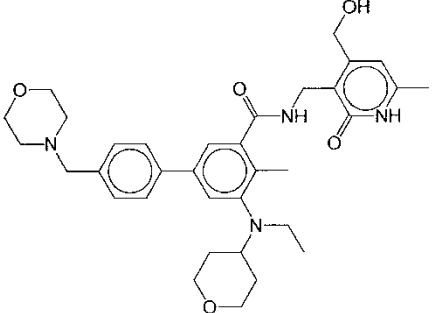
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
96		577,25
97		571,40
98		547,35
99		561,30

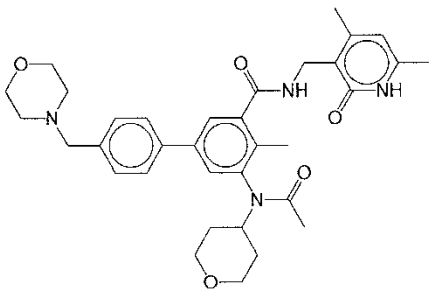
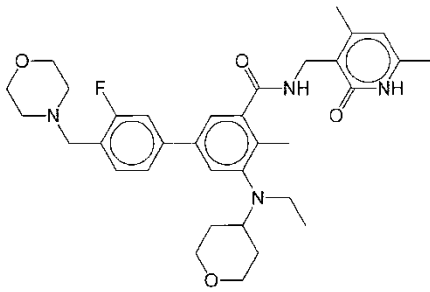
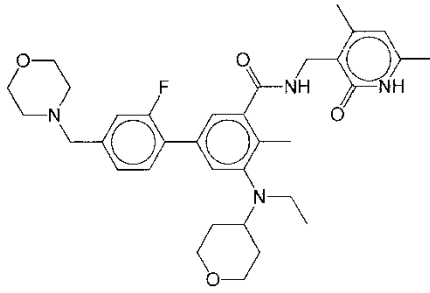
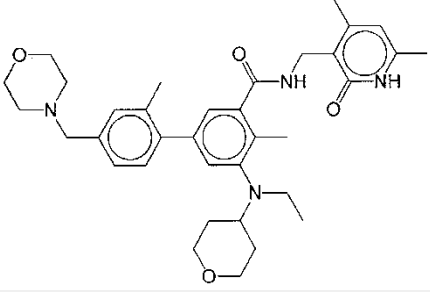
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
100		591,25
101		546,35
102		560,20
103		567,30

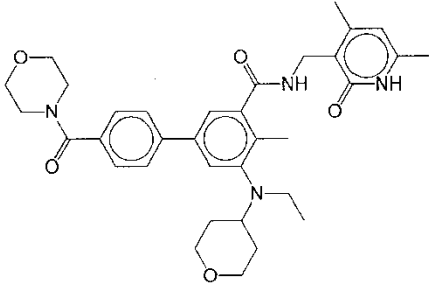
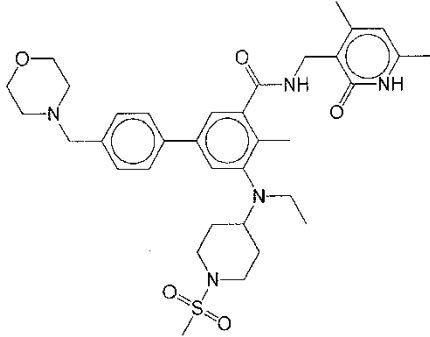
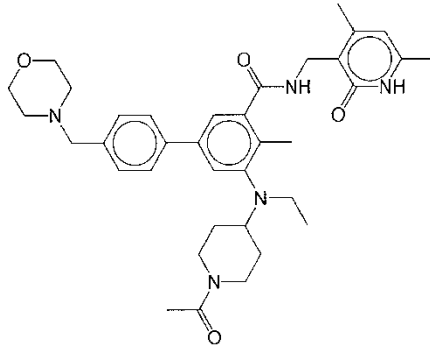
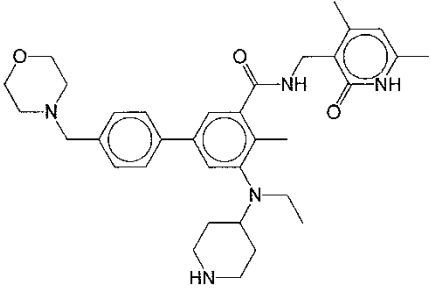
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
104		585,25
105		585,40
106		
107		

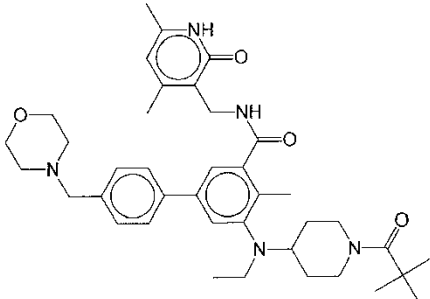
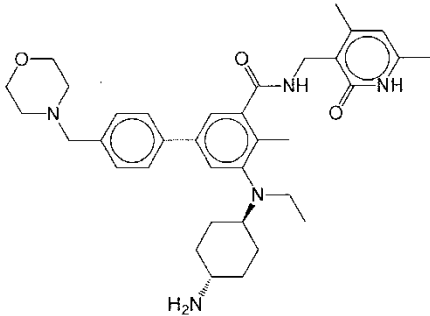
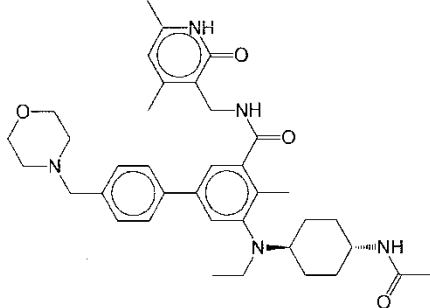
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
108		530,35
109		578,20
110		532,30
111		587,40

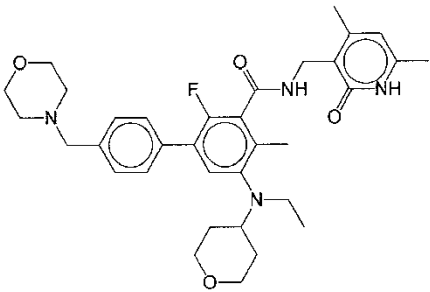
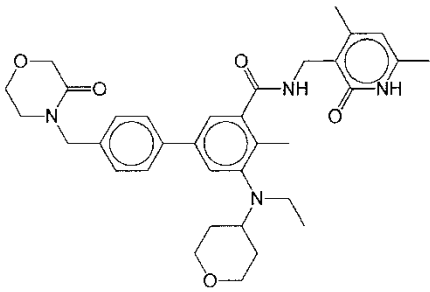
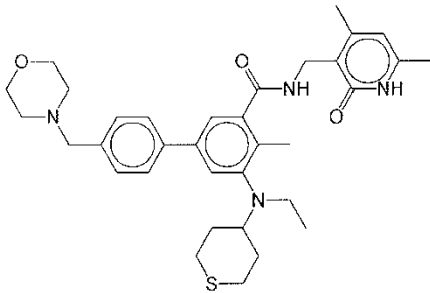
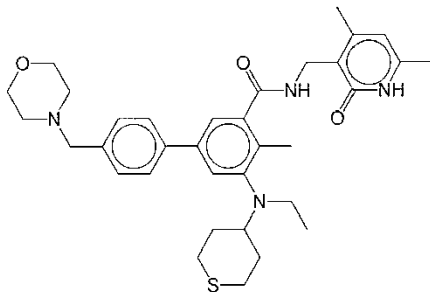
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
112		488,20
113		504,15
114		573,25

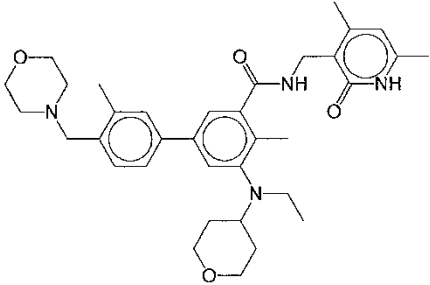
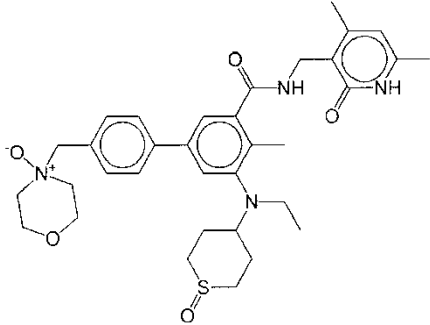
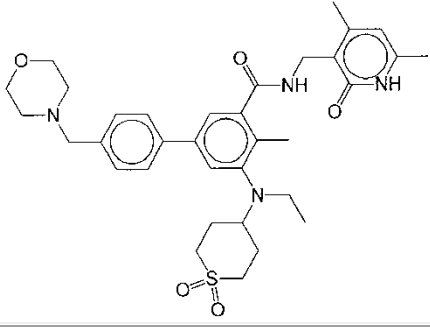
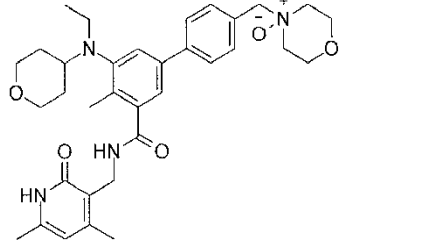
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
115		642,45
116		545,15
117		489,20
118		589,35
119		609,35

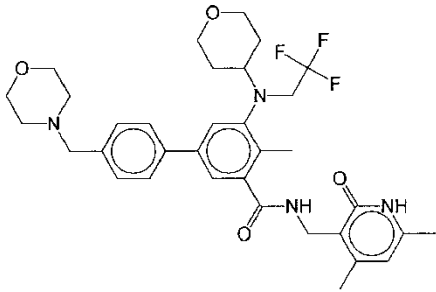
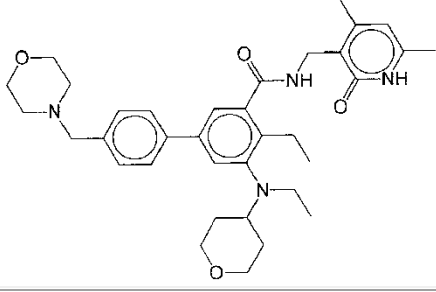
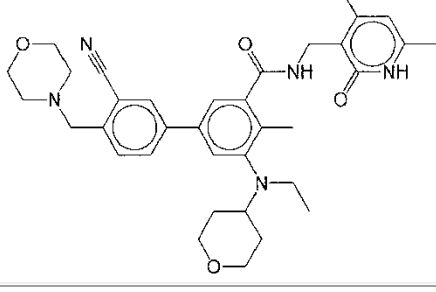
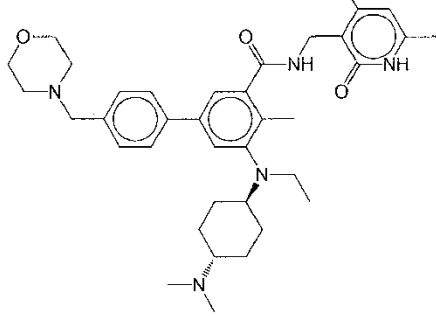
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
120		591,45
121		591,30
122		587,55
123		587,35

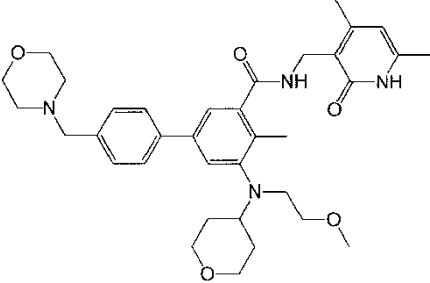
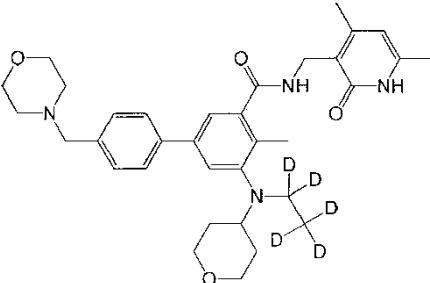
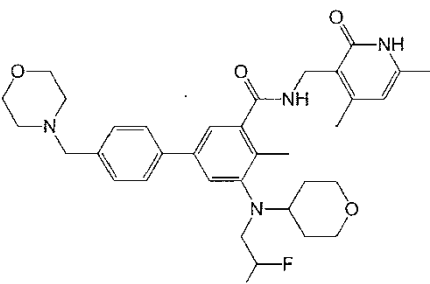
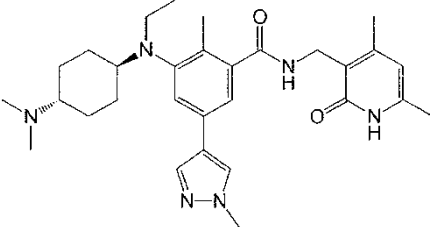
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
124		650,85
125		614,75
126		572,35

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
127		656,65
128		586,45
129		628,35
130		591,2

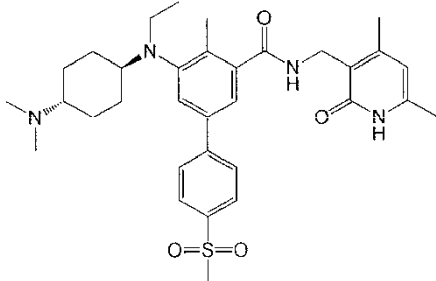
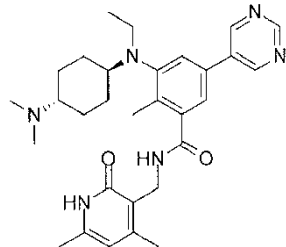
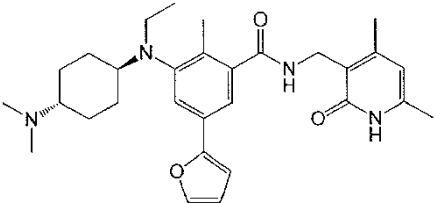
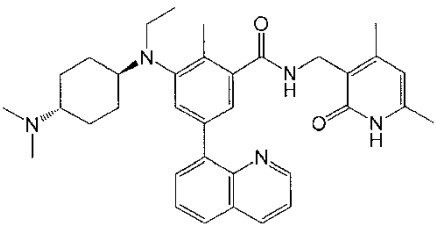
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
131		587,35
132		589,25
133		605,25
134		587,4

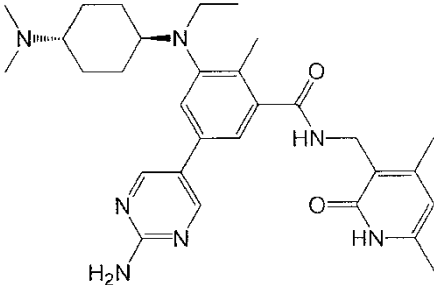
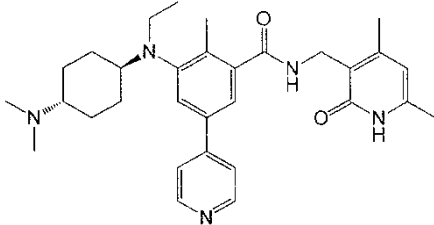
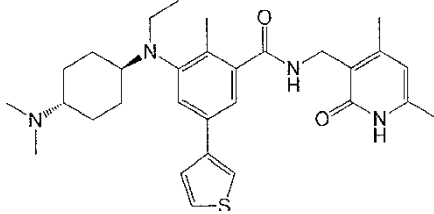
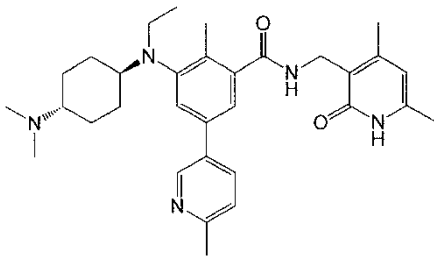
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
135		621,40
136		621,45
137		589,35
138		627,5

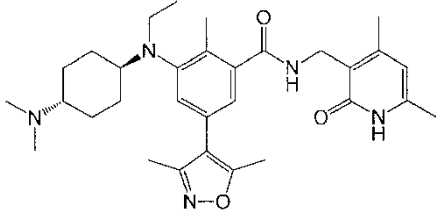
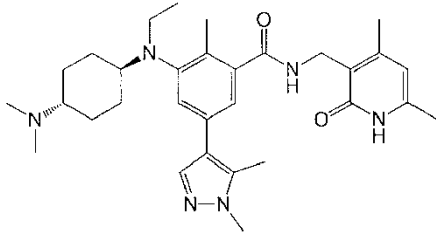
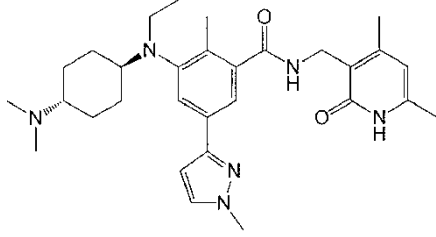
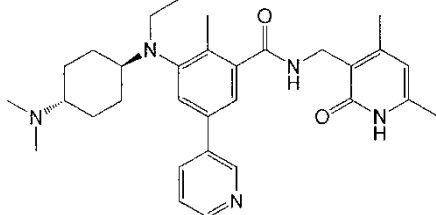
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
139		294,3 (M+H)/2
140		598,20
141		614,65

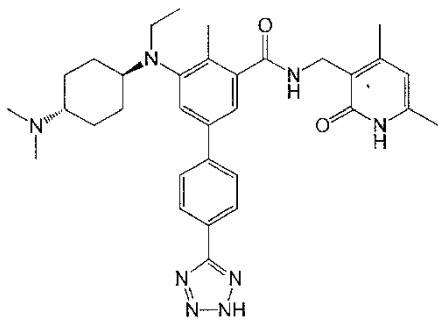
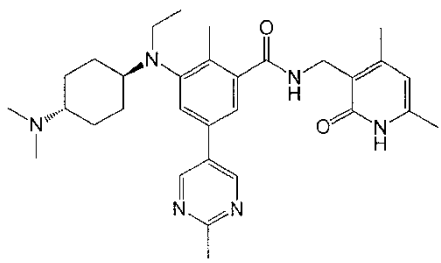
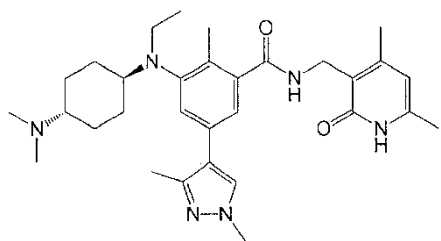
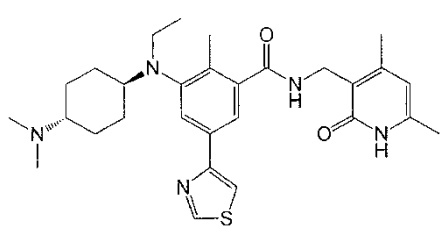
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
142		603,45
143		578,35
144		609,15
145		519,40
146		641,50

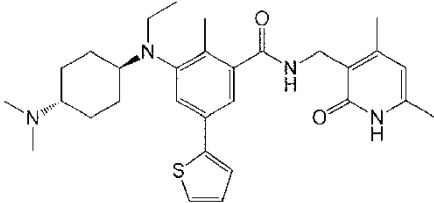
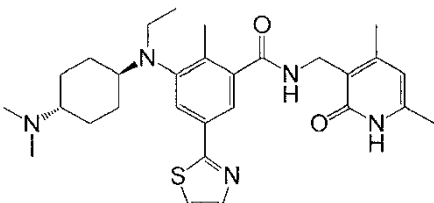
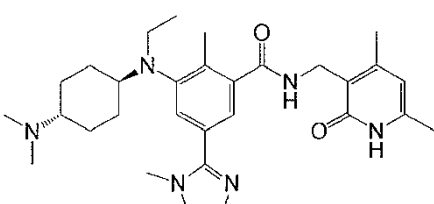
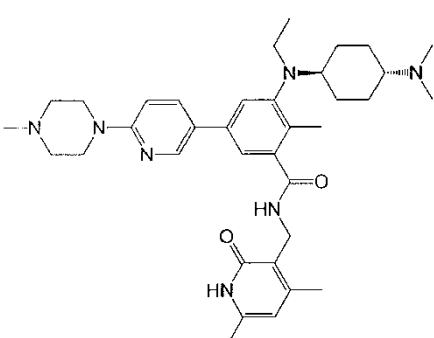
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
147		515,45
148		529,40
149		583,45
150		593,45

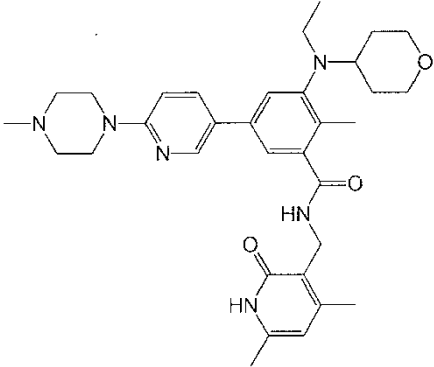
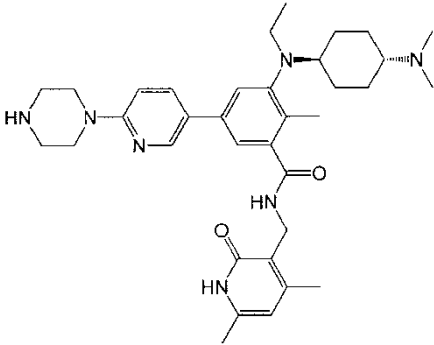
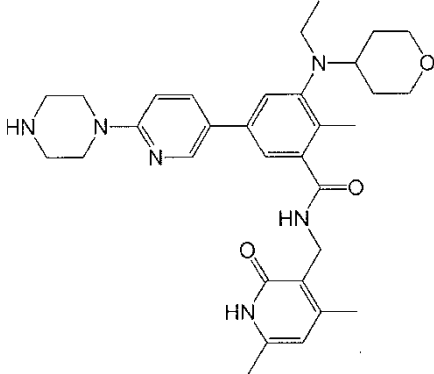
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
151		517,60
152		505,55
153		566,70
154		532,65

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
155		516,60
156		521,55
158		530,55
159		534,60

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
160		533,80
161		519,45
162		516,50
163		583,40

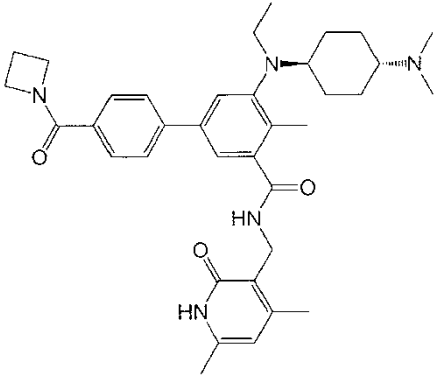
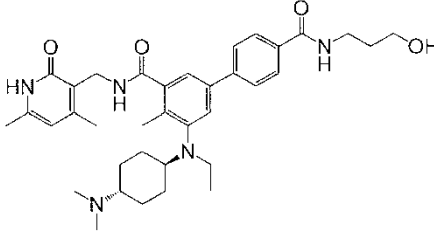
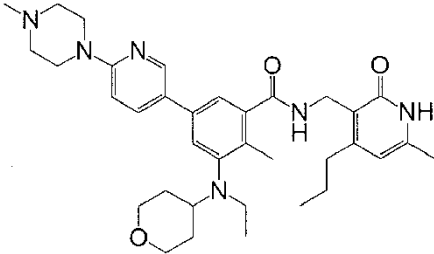
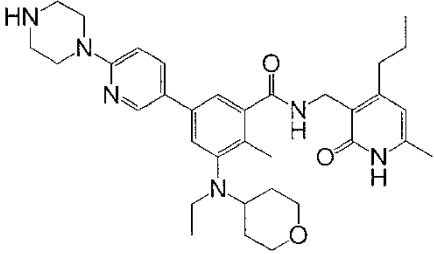
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
164		531,65
165		533,80
166		522,50
167		521,55

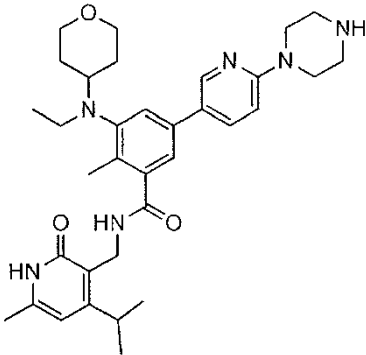
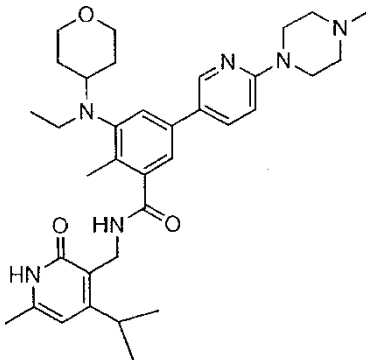
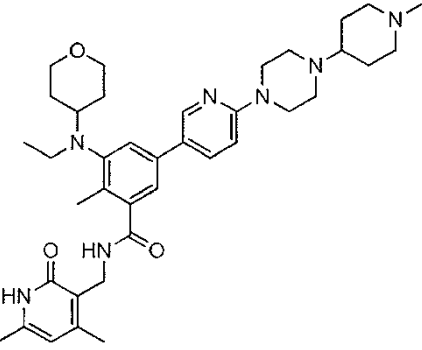
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
168		522,60
169		519,65
170		614,75
171		573,75

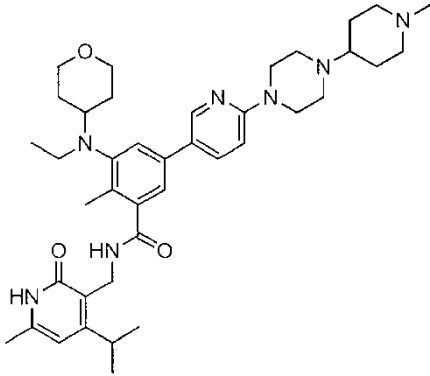
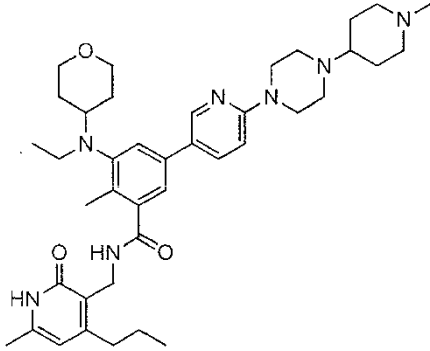
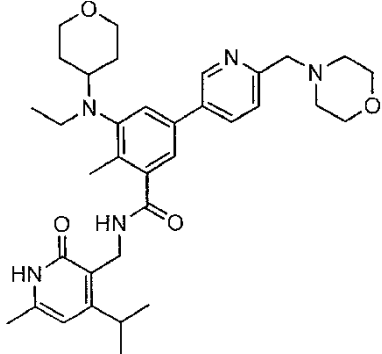
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
172		600,75
173		559,55
174		517,50

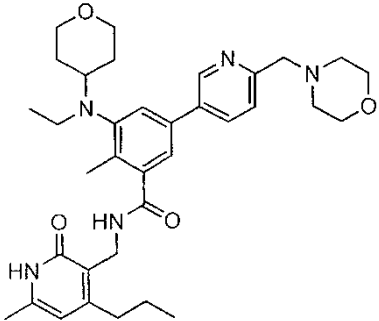
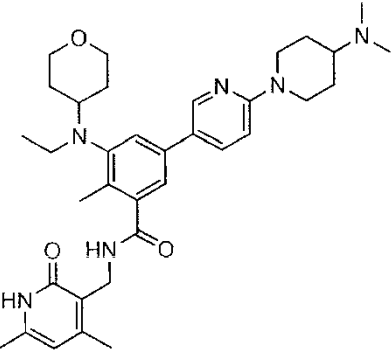
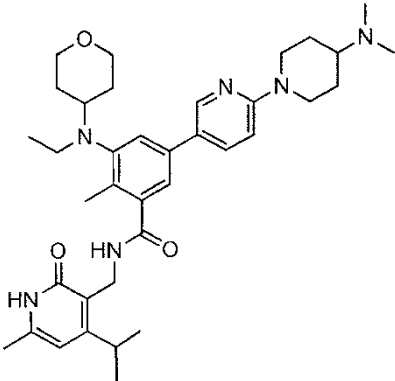
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
175		531,50
176		601,55
177		653,65

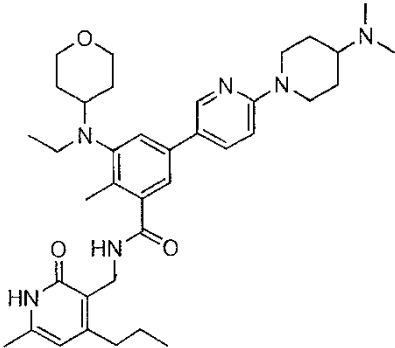
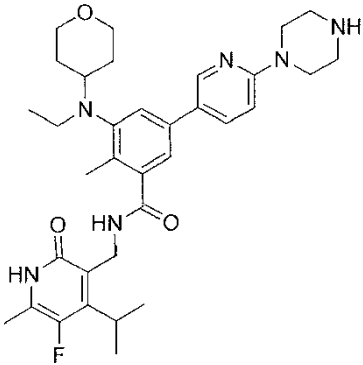
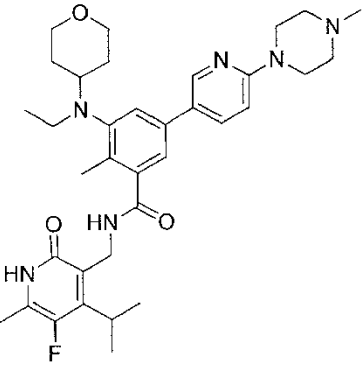
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
178		593,60
179		591,2
180		519,55
181		598,60

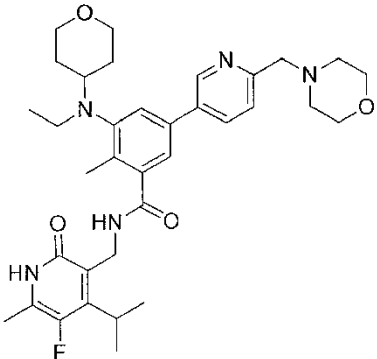
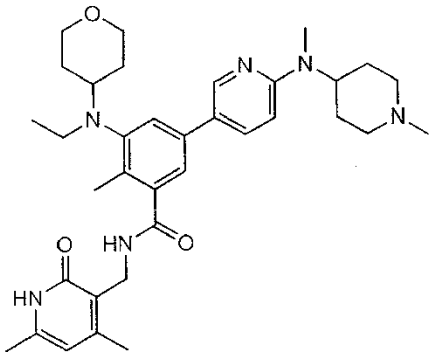
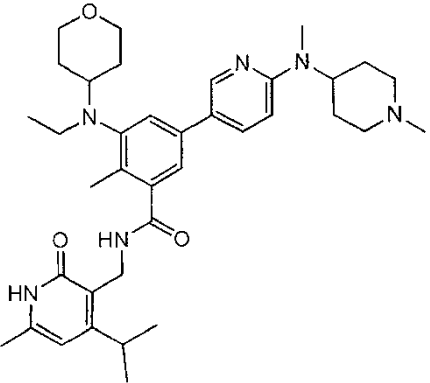
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
182		617,70
183		601,65
184		587,55
185		586,36

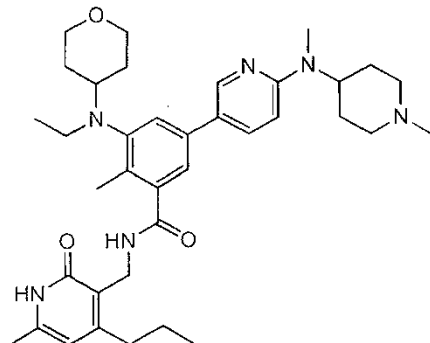
Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
186		601,55
187		656,41
188		683,45

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
189		684,45
190		601,36
191		602,60

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
192		602,00
193		629,70
194		630,00

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
195		605,6
196		619,7
197		620,6

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		
198		
199		
200		

Compuesto Número	Estructura	MS (M+1) ⁺
		

- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ saturados, de cadena recta (lineal) y grupos de hidrocarburos alifáticos de C₃, C₄, C₅ o C₆ saturados ramificados. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono tales como, pero no limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

En determinadas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene seis o menos átomos de carbono (p. ej., C₁-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o ramificado tiene cuatro o menos átomos de carbono.

- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema mono- o multi-anillo (p. ej., anillos condensados, puenteados o espiro) de hidrocarburos no aromáticos, saturados o insaturados que tiene 3 a 30 átomos de carbono (p. ej., C₃-C₁₀). Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y adamantilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros
- 15 (anillos condensados, puenteados o espiro) o tricíclico de 11-14 miembros (anillos condensados, puenteados o espiro) no aromático, saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S o Se), a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-
- 20 tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo y similares.

- La expresión "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquilo no sustituido o alquilo que tienen sustituyentes designados que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo,
- 25 alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio,
- 30 tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

Un resto "arilalquilo" o un resto "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (p. ej., fenilmetilo (bencilo)). Un resto "alquilarilo" es un arilo sustituido con un alquilo (p. ej., metilfenilo).

- 35 Tal como se utiliza en esta memoria, "enlazador alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos divalentes de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ saturados, de cadena recta (lineal) y grupos de hidrocarburos alifáticos de C₃,

C₄, C₅ o C₆ saturados ramificados. Por ejemplo, enlazador alquilo C₁-C₆ pretende incluir grupos enlazadores alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de enlazador alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono tales como, pero no limitado a metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), y grupos alquenilo ramificados. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (p. ej., C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

La expresión "alquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquenilo no sustituido o alquenilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono en la cadena principal del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (p. ej., etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo) y grupos alquinilo ramificados. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (p. ej., C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

La expresión "alquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquinilo no sustituido o alquinilo que tienen sustituyentes designados que reemplazan a uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

Otros restos opcionalmente sustituidos (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido) incluyen tanto los restos no sustituidos como los restos que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, heterocicloalquilo sustituido incluye los sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, incluidos los sistemas "conjugados" o multicíclicos con al menos un anillo aromático y no contienen heteroátomo alguno en la estructura del anillo. Ejemplos incluyen fenilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, etc.

Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, tal como se definió anteriormente, excepto que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y también puede ser aludido como "heterociclos de arilo" o "compuestos heteroaromáticos". Tal como se utiliza en esta memoria, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5, 6 o 7 miembros estable o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, p. ej., 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o, p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otros sustituyentes tal como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es

decir, $N \rightarrow O$ y $S(O)_p$, en donde $p = 1$ o 2). Es de señalar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, y similares.

- 5 Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, p. ej., tricíclicos, bicíclicos, p. ej., naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indolizina.

- En el caso de anillos aromáticos multicíclicos, sólo uno de los anillos tiene que ser aromático (p. ej., 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar condensado o puentado.
- 10

- El anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo (p. ej., el carbono o heteroátomo que forma el anillo tal como N) con sustituyentes tal como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden estar condensados o puentados con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos con el fin de formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxifenilo).
- 15
- 20

- Tal como se utiliza en esta memoria, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tenga el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. Carbociclo incluye cicloalquilo y arilo. Por ejemplo, un carbociclo C_3 - C_{14} pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono. Ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. También se incluyen anillos puentados en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo puentado se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos puentados son uno o dos átomos de carbono. Se señala que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puentado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (p. ej., naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro.
- 25
- 30

- Tal como se utiliza en esta memoria, "heterociclo" o "grupo heterocíclico" incluye cualquier estructura de anillo (saturado, insaturado o aromático) que contiene al menos un heteroátomo de anillo (p. ej., N, O o S). Heterociclo incluye heterocicloalquilo y heteroarilo. Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a morfina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetrahidropirano, azetidina y tetrahidrofurano.
- 35

- Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5(4H)ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo,
- 40
- 45
- 50

1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

El término "sustituido", tal como se utiliza en esta memoria, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado están reemplazados con una selección de los grupos indicados, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Dobles enlaces en el anillo, tal como se utiliza en esta memoria, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (p. ej., C=C, C=N o N=N). "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicha fórmula. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando cualquier variable (p. ej., R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 radicales R₁, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R₁ y R₁ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R₁. También son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u -O⁻.

Tal como se utiliza en esta memoria, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a un resto en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. El término "haloalquilo" o "haloalcoxi" se refiere a un alquilo o alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "carbonilo" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, pero no se limitan a aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

El término "carboxilo" se refiere a -COOH o su éster alquílico C₁-C₆.

"Acilo" incluye restos que contienen el radical acilo (R-C(O)-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

"Aroilo" incluye restos con un resto arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

"Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, tal como se describió anteriormente, en donde átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazan uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos.

El término "alcoxi" o "alcoxi" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino sustituidos y no sustituidos, unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxi incluyen, pero no se limitan a grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos

- alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o restos aromáticos o heteroaromáticos. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.
- 5 El término "éter" o "alcoxi" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a un grupo alquilo.
- 10 El término "éster" incluye compuestos o restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc.
- 15 El término "tioalquilo" incluye compuestos o restos que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.
- 20 El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.
- 25 El término "tioéter" incluye restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a alquiltioalquilos, alquiltioalquenilos y alquiltioalquinilos. El término "alquiltioalquilos" incluye restos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, el término "alquiltioalquenilos" se refiere a restos en donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquenilo; y "alquiltioalquinilos" se refiere a restos en donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquinilo.
- 30 Tal como se utiliza en esta memoria, "amina" o "amino" se refiere a $-NH_2$ no sustituido o sustituido. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos en los que el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a al menos un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. "Dialquilamino" incluye grupos en donde el nitrógeno del $-NH_2$ está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a dimetilamino y dietilamino. "Arlamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Aminoarilo" y "aminoariloxi" se refieren a arilo y ariloxi sustituido con amino. "Alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. "Alcaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también se une a un grupo alquilo. "Acilamino" incluye grupos en los que el nitrógeno está unido a un grupo acilo. Ejemplos de acilamino incluyen, pero no se limitan a alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y grupos ureido.
- 35 El término "amida" o "aminocarboxi" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado al carbono de un carbonilo o un grupo tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcaminoarboxi" que incluye grupos alquilo, alquenilo o alquinilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. También incluye grupos "arilaminocarboxi" que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi" y "arilaminocarboxi" incluyen restos en donde restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, respectivamente, están unidos a un átomo de nitrógeno que, a su vez, está unido al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden estar sustituidas con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo
- 40
- 45
- 50

ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes en los grupos amida pueden estar además sustituidos.

Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de nitrógeno se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (p. ej., ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados se consideran, cuando está permitido por la valencia y la estructura, que incluyen tanto el compuesto tal como se muestra como su derivado de N-óxido (que se puede designar como $N \rightarrow O$ o N^+-O^-). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención se pueden convertir en compuestos N-hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, los compuestos N-hidroxi se pueden preparar por oxidación de la amina parental por un agente oxidante tal como m-CPBA. También se consideran que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados, cuando se permite por la valencia y la estructura, cubren tanto el compuesto como se muestra como sus derivados N-hidroxi (es decir, N-OH) y N-alcoxi (es decir, N-OR, en donde R es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alquienilo C_1-C_6 alquienilo C_1-C_6 , carbociclo de 3-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros).

En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un determinado isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros, y similares, entendiéndose que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad. Además, puede estar presente un polimorfismo cristalino para los compuestos representados por la fórmula. Se señala que cualquier forma cristalina, mezcla de forma cristalina o anhídrido o hidrato del mismo está incluido en el alcance de la presente invención. Además de ello, el denominado metabolito que se produce por degradación del presente compuesto in vivo está incluido en el alcance de la presente invención.

"Isomería" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles una de otra se denominan "enantiómeros" o algunas veces isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una "mezcla racémica".

Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral bajo consideración son clasificados de acuerdo con la Regla de Secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; erratas 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (Londres), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

"Isómero geométrico" significa los diastereómeros que deben su existencia a la rotación estéricamente impedida alrededor de dobles enlaces o un enlazador cicloalquilo (p. ej., 1,3-ciclobutilo). Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo o en el lado opuesto del doble enlace en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Se ha de entender que los compuestos de la presente invención pueden ser representados como diferentes isómeros quirales o isómeros geométricos. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas isoméricas quirales o isoméricas geométricas, todas las formas isoméricas están destinadas a ser incluidas en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye formas isoméricas, entendiéndose que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad.

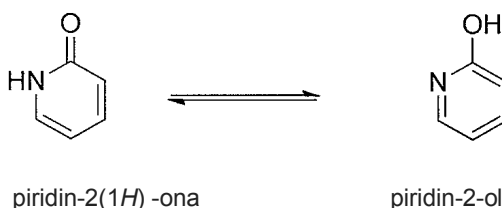
Además de ello, las estructuras y otros compuestos comentados en esta invención incluyen todos los isómeros atrópicos de los mismos, entendiéndose que no todos los isómeros atrópicos pueden tener el mismo nivel de actividad. "Isómeros atrópicos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de manera diferente en el espacio. Isómeros atrópicos deben su existencia a una rotación restringida

causada por impedimento de la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Tales isómeros atrópicos existen típicamente como una mezcla, sin embargo, como resultado de recientes avances en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos en casos seleccionados.

"Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada por una conmutación de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautómero en disolución. En las disoluciones en donde es posible una tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones se denomina tautomería.

De los diversos tipos de tautomería que son posibles, comúnmente se observan dos. En la tautomería ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. La tautomería de anillo-cadena surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (forma de anillo) como la exhibida por la glucosa.

Pares tautoméricos comunes son: tautomería cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (p. ej., en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), imina-enamina y enamina-enamina. Un ejemplo de equilibrios ceto-enol es entre piridin-2(1H)-onas y los correspondientes piridin-2-oles, como se muestra a continuación.



Se ha de entender que los compuestos de la presente invención pueden representarse como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas pretende estar incluidas en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma de tautómero. Se entenderá que determinados tautómeros pueden tener un nivel más alto de actividad que otros.

La expresión "polimorfos cristalinos", "polimorfos" o "formas cristalinas" significa estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Diferentes formas cristalinas tienen, por lo general, diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, dureza densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Disolvente de recristalización, velocidad de cristalización, temperatura de almacenamiento y otros factores pueden provocar que domine una forma cristalina. Polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar mediante cristalización en condiciones diferentes.

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria incluyen los propios compuestos, así como sus sales, sus ésteres y sus solvatos, si es aplicable. Una sal, por ejemplo, se puede formar entre un anión y un grupo cargado positivamente (p. ej., amino) en un compuesto de benceno sustituido con arilo o heteroarilo. Aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato (p. ej., trifluoroacetato). La expresión "anión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Del mismo modo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (p. ej., carboxilato) en un compuesto de benceno sustituido con arilo o heteroarilo. Cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión de amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo también incluyen las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la

administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo activos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

"Solvato" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular como H₂O.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro, pero que difiere ligeramente en la composición (tal como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en la función y el aspecto, pero no en la estructura o el origen al compuesto de referencia.

Tal como se define en esta memoria, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura de núcleo común y que están sustituidos con diversos grupos tal como se describe en esta memoria. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la Fórmula (I) son compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo, y tienen la Fórmula (I) como un núcleo común.

El término "bioisótero" se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos, similar en términos generales. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares a las del compuesto original. La sustitución bioisotérica puede basarse fisicoquímica o topológicamente. Ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a sulfonimidas de acilo, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

2. Síntesis de Compuestos de Benceno Sustituidos con Arilo o Heteroarilo

La presente invención proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquier fórmula descrita en esta memoria. La presente invención también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente invención de acuerdo con los siguientes esquemas, tal como se muestra en los Ejemplos.

A lo largo de la descripción, en los casos en los que se describen composiciones que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en o consisten en los componentes citados. De manera similar, en los casos en los que se describen métodos o procedimientos que tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en o consisten en las etapas de procesamiento citadas. Además, se debe entender que el orden de las etapas u orden de realización de determinadas acciones es indiferente, con tal que la invención siga siendo operable. Además de ello, dos o más etapas o acciones se pueden realizar simultáneamente.

Los procedimientos de síntesis de la invención pueden tolerar una amplia diversidad de grupos funcionales, por lo tanto, se pueden utilizar diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso en general, aunque puede ser deseable en determinados casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, éster o fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos de la presente invención se puede preparar en una diversidad de formas, utilizando materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la bibliografía o compuestos intermedios preparados fácilmente, mediante el empleo de métodos y procesos de síntesis estándares, bien conocidos por los expertos en la técnica, o que resultarán evidentes para el experto en la materia a la vista de las enseñanzas en esta memoria.

5 Métodos y procedimientos de síntesis estándares para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones de grupos funcionales y manipulaciones se pueden obtener a partir de la bibliografía científica relevante o de libros de texto estándares en el sector. Aunque no se limita a una cualquiera o varias fuentes, textos clásicos tales como Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001 ; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, comp., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), incorporados como referencia en esta memoria, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos de síntesis se diseñan para ilustrar, pero no limitar los procesos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

Compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante una diversidad de métodos familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de esta invención con cualquier fórmula descrita en esta memoria se pueden preparar de acuerdo con los procesos ilustrados en los Esquemas 1 - 10 que figuran a continuación, a partir de materiales de partida disponibles en el comercio o materiales de partida que se pueden preparar utilizando procedimientos de la bibliografía. Los grupos Z y R (tales como R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₂) en los Esquemas 1-10 son como se definen en cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria, a menos que se especifique de otro modo.

Un experto ordinario en la técnica observará que, durante las secuencias de reacción y esquemas de síntesis descritos en esta memoria, el orden de determinadas etapas se puede cambiar, tal como la introducción y separación de grupos protectores.

Un experto ordinario en la técnica reconocerá que determinados grupos pueden requerir protección de las condiciones de reacción mediante el uso de grupos protectores. Grupos protectores también se pueden utilizar para diferenciar grupos funcionales similares en las moléculas. Una lista de los grupos protectores y la forma de introducir y separar estos grupos se pueden encontrar en Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999.

Grupos protectores preferidos incluyen, pero no se limitan a:

Para un resto hidroxilo: TBS, bencilo, THP, Ac
 Para los ácidos carboxílicos: éster bencilico, éster metílico, éster etílico, éster alílico
 Para aminas: Cbz, BOC, DMB
 35 Para dioles: Ac (x2) TBS (x2), o cuando se toma junto, acetonidas
 Para tioles: Ac
 Para bencimidazoles: SEM, bencilo, PMB, DMB
 Para aldehídos: di-alquil acetales tales como dimetoxi-acetal o dietil-acetilo.

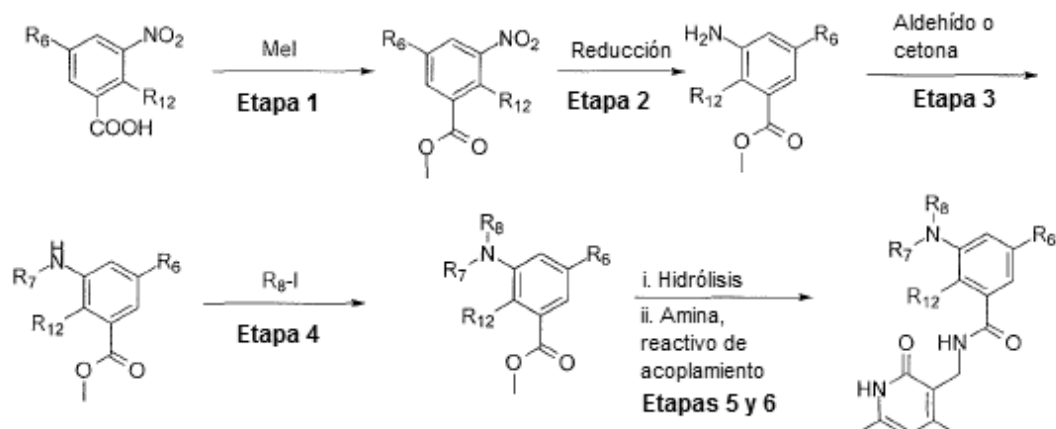
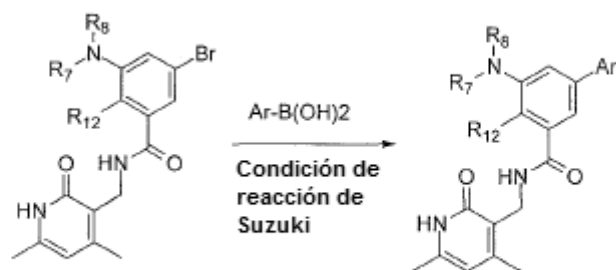
En los esquemas de reacción descritos en esta memoria, se pueden producir múltiples estereoisómeros. Cuando no se indique ningún estereoisómero particular, se entiende en el sentido de que todos los estereoisómeros posibles pueden producirse a partir de la reacción. Una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que las reacciones se pueden optimizar para dar un isómero preferentemente, o se pueden idear nuevos esquemas para producir un único isómero. Si se producen mezclas, se pueden utilizar técnicas tales como cromatografía de capa fina preparativa, HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa, o SFC preparativa para separar los isómeros.

Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva y se definen a continuación:

AA	acetato de amonio
ACN	acetonitrilo
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
atm	atmósfera
aq.	acuoso

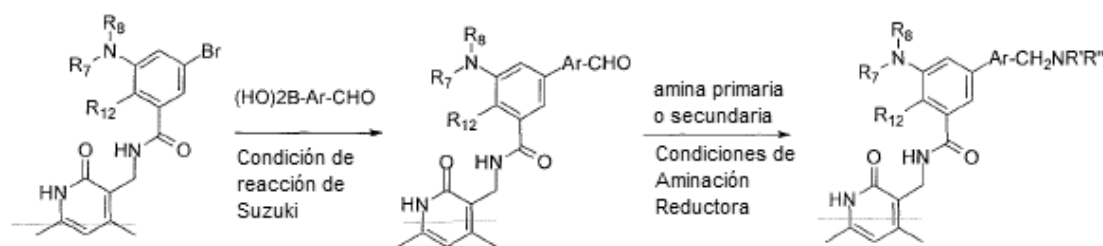
	BID o b.i.d.	bis in die (dos veces al día)
	tBuOK	t-butóxido potásico
	Bn	bencilo
	BOC	terc-butoxi-carbonilo
5	BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol 1 iloxi)tris(dimetilamino)-fosfonio
	Cbz	benciloxi carbonilo
	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	COMU	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetil-amino-morfolino-carbenio
10	d	días
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1, 2 dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
15	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DiBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	N,N dimetil-4-aminopiridina
20	DMB	2,4 dimetoxi bencilo
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	azida difenilfosfónica
	EA o EtOAc	acetato de etilo
25	EDC o EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	Et ₂ O	dietiléter
	ELS	dispersión de luz evaporativa
	ESI-	electroproyección de modo negativo
	ESI+	electroproyección de modo positivo
30	Et ₃ N o TEA	triethylamina
	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
	FC o FCC	cromatografía de resolución instantánea
	h	horas
35	H ₂ O	agua
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOAT	1-hidroxí-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HO-Su	N-hidroxisuccinimida
40	HC I	cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KHMDs	hexametildisilazida de potasio
	LC/MS o LC-MS	espectro de masas de cromatografía líquida
45	LDA	diisopropilamida de litio
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	LG	grupo lábil
	M	Molar
	m/z	relación masa/carga
50	m-CPBA	ácido metacloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOD	d4-metanol
	Mel	yoduro de metilo
	MS3A	tamices moleculares de 3A
55	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minutos
	Ms	mesilo
	MsCl	cloruro de mesilo
	MsO	mesilato
60	MS	espectro de masas
	MWI	irradiación de microondas

	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
5	NaOH	hidróxido de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NIS	N-yodosuccinimida
	NMR	Resonancia Magnética Nuclear
10	o/n u O/N	durante la noche
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
	PPAA	anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico
	Pd(OH) ₂	dihidróxido de paladio
15	PE	éter de petróleo
	PG	grupo protector
	PMB	para-metoxibencilo
	p.o.	per os (administración oral)
	ppm	partes por millón
20	prep. HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
	prep TLC	cromatografía de capa fina preparativa
	p-TsOH	ácido paratoluensulfónico
	PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
	QD o q.d.	cuando sea necesario (una vez al día)
25	RBF	matraz de fondo redondo
	RP-HPLC	cromatografía líquida de Alto Rendimiento en fase inversa
	Rt o RT	temperatura ambiente
	SEM	(trimetilsilil)etoximetilo
	SEMCI	(trimetilsilil)etoximetilo
30	SFC	cromatografía súper crítica
	SGC	cromatografía de gel de sílice
	STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TBME	terc.-butil-metil-éter
35	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TfO	triflato
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
40	TID o t.i.d.	ter in die (tres veces al día)
	TLC	cromatografía en capa fina
	TMSCI	cloruro de trimetilsililo
	Ts	tosilo
	TsOH	ácido tósico
45	UV	ultravioleta

Esquema 1**Esquema 2**

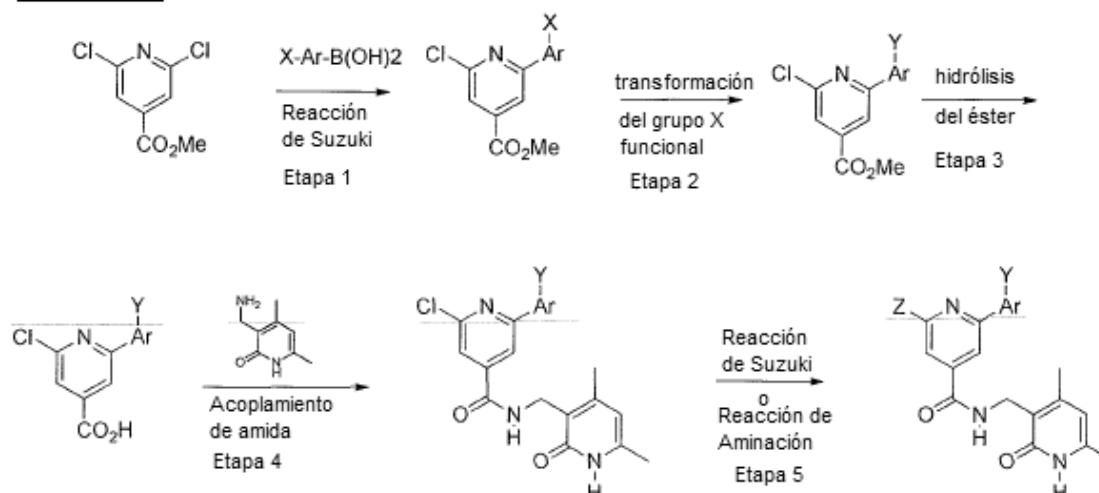
adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. Por ejemplo, tal como se representa en el Esquema 2, si R_6 es un bromuro, sustituyentes R_6 alternativos podrían entonces introducirse utilizando protocolos basados en metales de transición estándares que se basan en un grupo lábil tal como un bromuro como un punto de conexión. El bromuro se combinaría con un derivado de éster borónico apropiado, en presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como dioxano/agua, a temperaturas elevadas para dar el nuevo sustituyente R_6 deseado (es decir, reacción de Suzuki). Por ejemplo, tal como se representa en el Esquema 3, si la reacción de Suzuki se lleva a cabo con un derivado de éster borónico que porta un grupo formilo se puede realizar una modificación adicional por reacción de aminación reductora con aminas primarias y secundarias (p. ej., morfolina, dimetilamina) para introducir grupos amina.

Esquema 3



Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R_7 , se podría emplear una modificación química adicional después de la Etapa 6 del Esquema 1 para convertir el sustituyente R_7 en un sustituyente R_7 alternativo. Por ejemplo, un grupo amino protegido contenida dentro de R_7 se podría someter a reacción de desprotección (p. ej., escisión del grupo Boc) para dar grupos amino libres. Tales grupos amino libres se pueden someter a reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.

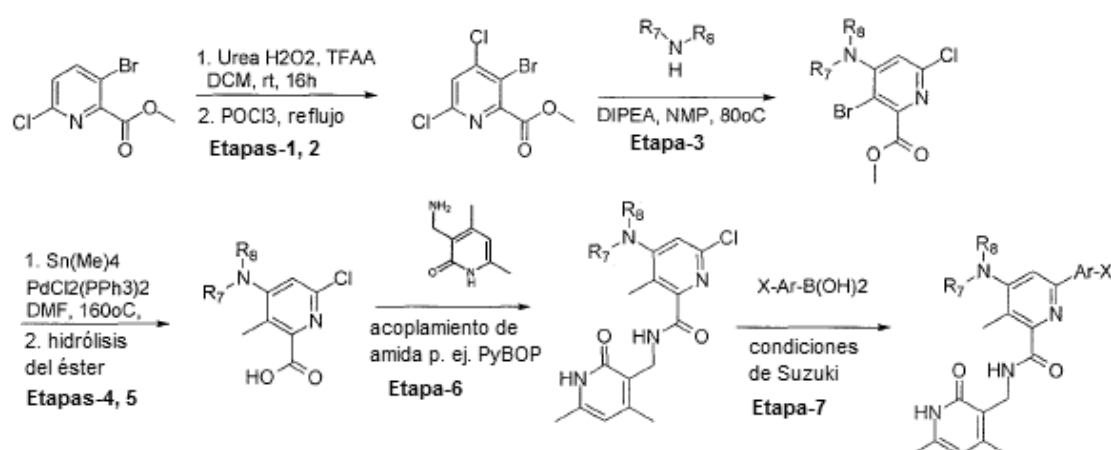
El Esquema 4 muestra la síntesis general de compuestos de isonicotinamida 2,6-disustituidos. Se puede utilizar la reacción de Suzuki en la Etapa 1 de un compuesto de ácido aril-borónico con material de partida 2,6 dicloroisonicotinato de metilo para introducir un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo funcional X que es adecuado para la transformación adicional. Tales grupos X incluyen formilo o hidroximetilo que puede ser fácilmente transformado en la Etapa 2 en diversos grupos Y . Tales grupos Y incluyen grupos aminometilo, monoalquilaminometilo y dialquilaminometilo. Este último se puede preparar por aminación reductora en el caso de que X sea formilo o mediante la conversión de $X =$ hidroximetilo en bromometilo, seguido de alquilación con una amina. La hidrólisis del éster de una etapa posterior da un compuesto intermedio ácido que se puede acoplar con 3-(aminometil)-piridin-2(1H)-onas para dar el penúltimo compuesto intermedio amida de 2-cloro-6-aril-isonicotina. La reacción de Suzuki o reacción de aminación da entonces compuestos sustituidos en la posición 2 con un grupo Z . En el caso de ejemplos de reacción de aminación de Z pueden ser monoalquilamino o dialquilamino. En el caso de una reacción de Suzuki Z puede ser arilo, dihidroarilo o tetrahidroarilo tales como ciclohexenilo.

Esquema 4

El Esquema 5 muestra la síntesis general de 6-aryl-3-metil-picolinamidas que tienen grupos monoalquilamino o dialquilamino en la posición 4. Partiendo de la oxidación de cloropicolinato de 3-bromo-6-metilo en el N-óxido, seguido de cloración con oxiclورو de fósforo da 3-bromo-4,6-dicloropicolinato de metilo. El grupo 4-cloro se puede sustituir selectivamente con diversas mono- y di-alquil-aminas que pueden contener también grupos funcionales o

5 funcionales protegidos que pueden ser desmascarados en una etapa posterior. La metilación catalizada con paladio con tetrametilestaño, seguido de hidrólisis del éster y acoplamiento de amida con 3-(aminometil)piridin-2(1H)-onas apropiadas proporciona compuestos intermedios de 2-cloro-piridina penúltimos. El grupo de la reacción de acoplamiento de Suzuki de estos compuestos intermedios con ácidos aril-borónicos resulta en el reemplazo del

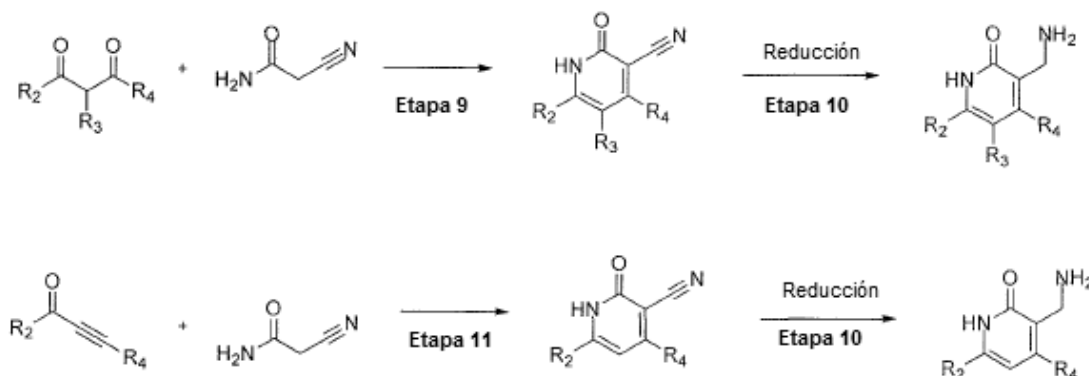
10 grupo 2-cloro con un grupo arilo. Por lo tanto, esto da 6-aryl-3-metil-picolinamidas que tienen grupos monoalquilamino o dialquilamino en la posición 4. El grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo funcional X que permanece en el producto final o se convierte en otro grupo mediante reacción de desprotección o de conversión de grupo funcional, p. ej., aminación reductora.

Esquema 5

Síntesis generales de 3-(aminometil)piridin-2(1H)-onas intermedias para la reacción de acoplamiento de amida del Esquema 1 se representan en el Esquema 6 que figura a continuación. En un método, una dicetona se puede condensar con 2-cianoacetamida en presencia de un reactivo apropiado tal como acetato de piperidina en un disolvente polar tal como etanol para proporcionar un cianopiridona (Etapa 9). En otro método, cuando R₃ es H, una

alquinil-cetona sustituida de forma apropiada se puede condensar con 2-cianoacetamida en presencia de un reactivo apropiado tal como acetato de piperidina en un disolvente polar tal como etanol para proporcionar un cianopiridona (Etapa 11). El grupo ciano puede reducirse en condiciones apropiadas tales como hidrogenación en presencia de catalizador de níquel Raney en un disolvente polar tal como amonio en metanol para proporcionar la amina (Etapa 10).

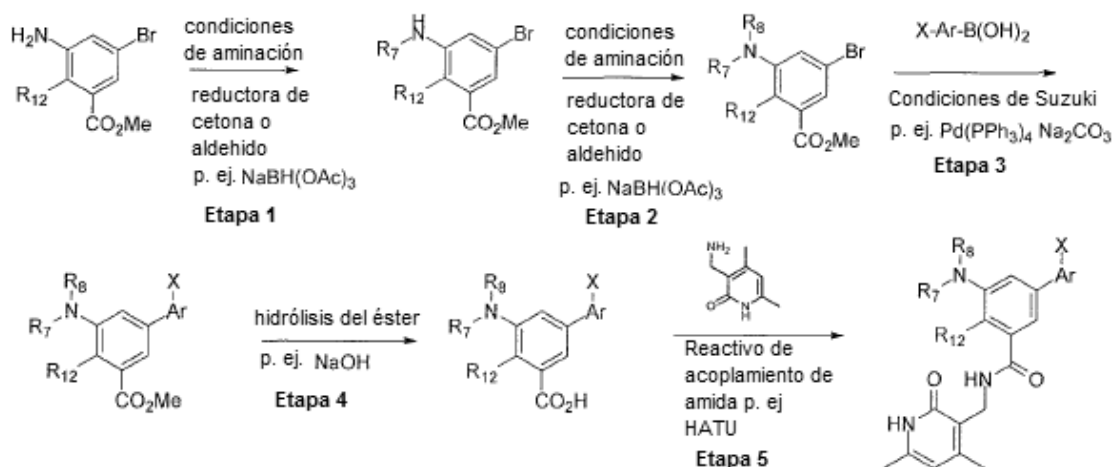
Esquema 6



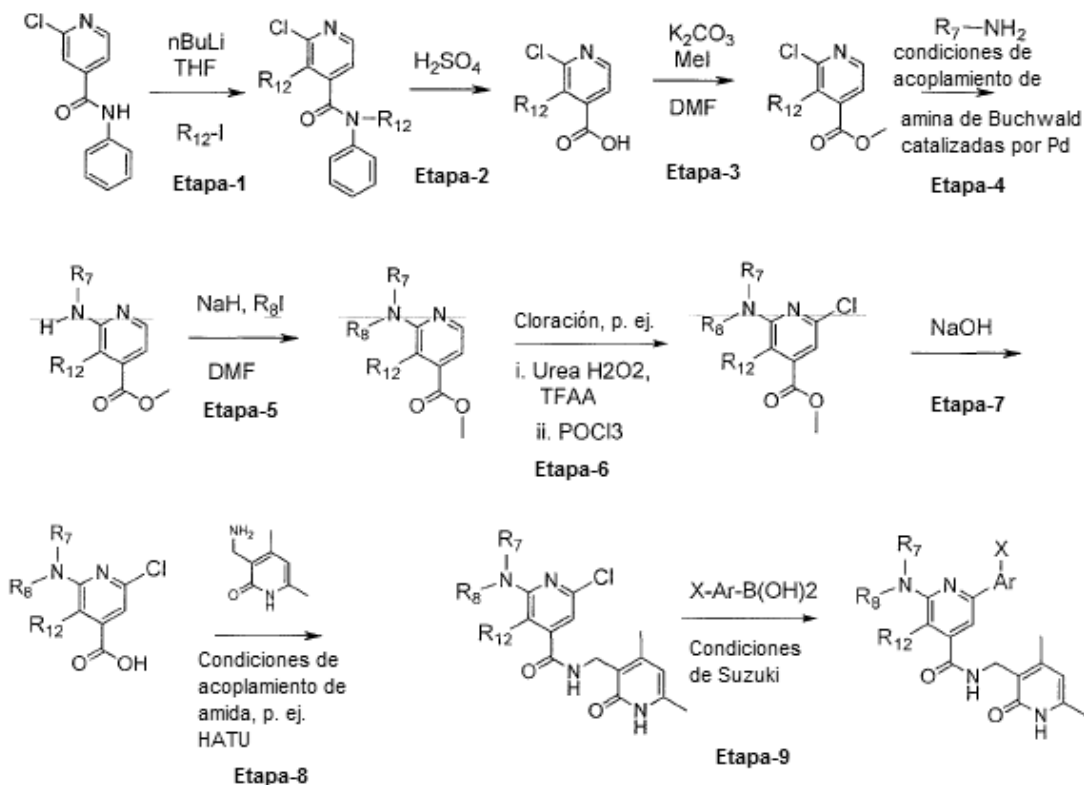
Adicionalmente, dependiendo de la naturaleza del grupo R_2 , R_3 o R_4 , se puede emplear una modificación química adicional para convertir cada uno de ellos de forma independiente en un sustituyente alternativo. Una muestra representativa de tales modificaciones puede incluir hidrogenación, separación del grupo protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora y reacciones de alquilación.

El Esquema 4 representa una variante de la ruta de síntesis general del Esquema 1 sobre la base de materiales de partida de 3-amino-5-bromo-benzoato de metilo 2-sustituidos (el sustituyente es un grupo R_{12}). Estos materiales de partida pueden a su vez prepararse a partir de ácidos 3-nitro-benzoicos que están disponibles comercialmente o se pueden preparar por nitración de los ácidos benzoicos 2-sustituidos. Por lo tanto, la bromación de ácidos 3-nitro-benzoicos 2-sustituidos con un reactivo adecuado tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona proporciona los correspondientes ácidos 3-nitro-5-bromobenzoicos 2-sustituidos. Una diversidad de métodos de esterificación y luego de reducción del grupo nitró se puede implementar a continuación de forma secuencial para preparar los materiales de partida de 3-amino-5-bromo-benzoato de metilo 2-sustituidos a partir de ácidos 3-nitro-5-bromo-benzoicos 2 sustituidos.

Esquema 7



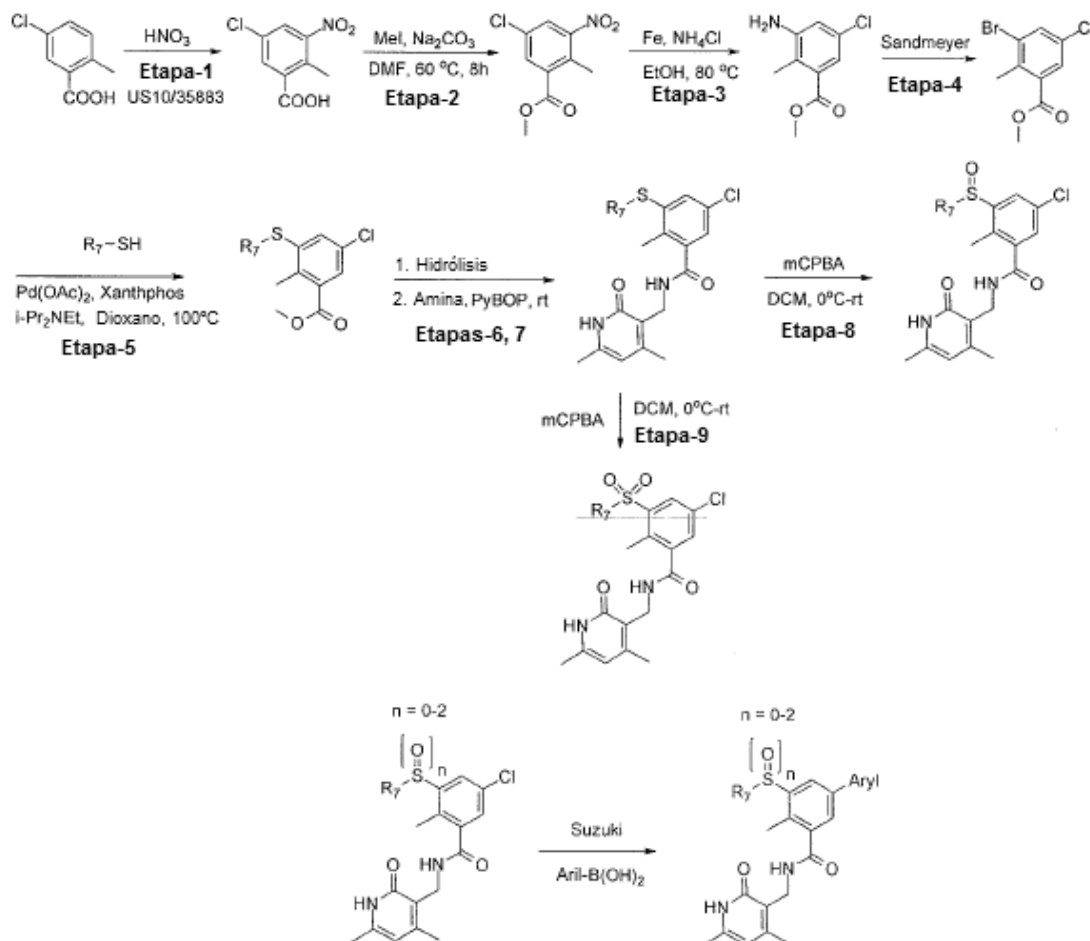
- Tal como se muestra en el Esquema 7, el grupo R_7 se puede introducir de 3-amino-5-bromo-benzoatos de metilo 2-sustituídos en la etapa 1 utilizando una aminación reductora con una R_7 -cetona o un R_7 -aldehído apropiado en presencia de un agente reductor apropiado tal como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico tal como ácido acético en un disolvente apropiado tal como metanol. De manera similar, grupos R_8 se pueden introducir en la Etapa 2 por aminación reductora con R_8 -cetona o R_8 -aldehído en presencia de un agente reductor apropiado tal como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico tal como ácido acético en un disolvente apropiado tal como metanol. Alternativamente, una diversidad de grupos R_8 se puede introducir por alquilación utilizando R_8 -LG, en donde LG es un grupo lábil tal como yodo, en presencia de una base suave tal como carbonato de cesio en un disolvente polar adecuado tal como acetonitrilo, a una temperatura apropiada tal como 80°C. En la Etapa 3, los grupos arilo que corresponden a R_6 se pueden introducir por reacción de Suzuki del bromuro intermedio con un ácido aril-borónico o derivado de éster apropiado, p. ej., X-Ar- $B(OH)_2$, en presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como dioxano/agua, a temperatura elevada. El grupo X en X-Ar- $B(OH)_2$ puede ser un sustituyente totalmente elaborado en el anillo arilo o puede ser un grupo funcional que se puede convertir en otro grupo por modificación de un grupo funcional. Una muestra representativa de tales modificaciones puede incluir hidrogenación, separación del grupo protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. Por ejemplo, si la reacción de Suzuki se lleva a cabo con un derivado de ácido borónico que porta un grupo formilo se puede realizar una modificación adicional por reacción de aminación reductora con aminas primarias y secundarias (p. ej., morfolina, dimetilamina) para introducir grupos amina. En la Etapa 4 el resto éster puede hidrolizarse en el ácido correspondiente utilizando una base adecuada tal como hidróxido de sodio en un disolvente polar tal como etanol. En la Etapa 5, el ácido se puede someter a una reacción de acoplamiento de amida estándar, después de lo cual la amina apropiada se añadiría junto con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado tal como PyBOP, en un disolvente adecuado tal como DMSO, para dar la amida deseada. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R_7 , se podría emplear una modificación química adicional después de la Etapa 5 del Esquema 4 para convertir el sustituyente R_7 en un sustituyente R_7 alternativo. Por ejemplo un grupo amino protegido contenido dentro de R_7 puede ser sometido a reacción de desprotección (p. ej., escisión del grupo Boc) para dar grupos amino libres. Tales grupos amino libres se pueden someter a reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.
- El Esquema 8 siguiente muestra la síntesis general de 6-aril-isonicotinamidas 2-monoalquilamino y 2-dialquilamino-3-sustituídas, en donde el sustituyente 3 se corresponde con R_{12} y el grupo 6-arilo corresponde a R_6 , Fórmula I. En la Etapa 1, el sustituyente 3 se puede introducir mediante el método descrito por Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708, por metalación de 2-cloro-isonicotinanilida con n-butil-litio, seguido de la captura con un yoduro de alquilo tal como un yoduro de metilo o aldehído u otro grupo electrófilo.

Esquema 8

En los casos en que el reactivo de captura proporciona un sustituyente con un grupo funcional, este grupo puede ser enmascarado o convertido en otro grupo funcional compatible con las etapas químicas posteriores. En la Etapa 2 se puede realizar la hidrólisis de la anilida de amida en condiciones ácidas estándares, seguido de la síntesis de éster metílico en condiciones estándares, por ejemplo tal como se muestra con yoduro de metilo y la base da los correspondientes isonicotinatos de metilo 2-cloro-3-sustituidos. En la Etapa 4 un grupo alquilamino puede ser introducido mediante la reacción de acoplamiento de Buchwald de una monoalquilamina R_7NH_2 con los isonicotinatos de metilo 2-cloro-3-sustituidos. Esta reacción está bien precedentes para diversos sistemas de 2-cloropiridina en la bibliografía química. En una Etapa 5 opcional para compuestos dialquilamino los grupos R_8 pueden ser introducidos por aminación reductora con R_8 -cetona o R_8 -aldehído en presencia de un agente reductor apropiado tal como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico tal como ácido acético en un disolvente apropiado tal como metanol. Alternativamente, se puede introducir una diversidad de grupos R_8 por alquilación utilizando $\text{R}_8\text{-LG}$, en que LG es un grupo lábil tal como yodo, en presencia de una base suave tal como carbonato de cesio en un disolvente polar adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura apropiada tal como 80°C . En la Etapa 6, la oxidación al N-óxido, seguida de cloración con oxiclورو de fósforo da isonicotinatos de metilo 6-cloro-2-mono o dialquilamino-3-sustituidos. En la Etapa 7 el resto éster puede hidrolizarse en el ácido correspondiente utilizando una base adecuada tal como hidróxido de sodio en un disolvente polar tal como etanol. En la Etapa 8, el ácido se puede someter a una reacción de acoplamiento de amida estándar, después de lo cual la amina apropiada o 3-(aminometil)-piridin-2(1H)-ona sustituida se añadiría junto con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado tal como PyBOP en un disolvente adecuado tal como DMSO para dar la amida deseada. En la Etapa 9, grupos arilo que corresponden a R_6 se pueden introducir por reacción de Suzuki del bromuro intermedio con un ácido arilborónico o derivado de éster apropiado, p. ej., X-Ar-B(OH)_2 , en presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como dioxano/agua, a temperatura elevada. El grupo X en X-Ar-B(OH)_2 puede ser un sustituyente elaborado completamente en el anillo arilo o puede ser un grupo funcional que se puede convertir en otro grupo por modificación de grupos funcionales. Una muestra representativa de tales modificaciones podría incluir hidrogenación, separación del grupo protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. Por ejemplo, si la reacción de Suzuki se lleva a cabo con un derivado de ácido borónico que porta un grupo formilo puede llevarse a cabo una modificación adicional por reacción de aminación reductora con aminas primarias y secundarias (p. ej., morfolina, dimetilamina) para introducir grupos amina. Dependiendo de la naturaleza del

sustituyente R_7 , se pueden emplear etapas adicionales de modificación química para convertir el sustituyente R_7 en un sustituyente R_7 alternativo. Por ejemplo, un grupo amino protegido contenido dentro de R_7 se puede someter a reacción de desprotección (p. ej., escisión del grupo Boc) para dar grupos amino libres. Tales grupos amino libres se pueden someter a reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.

Esquema 9



5

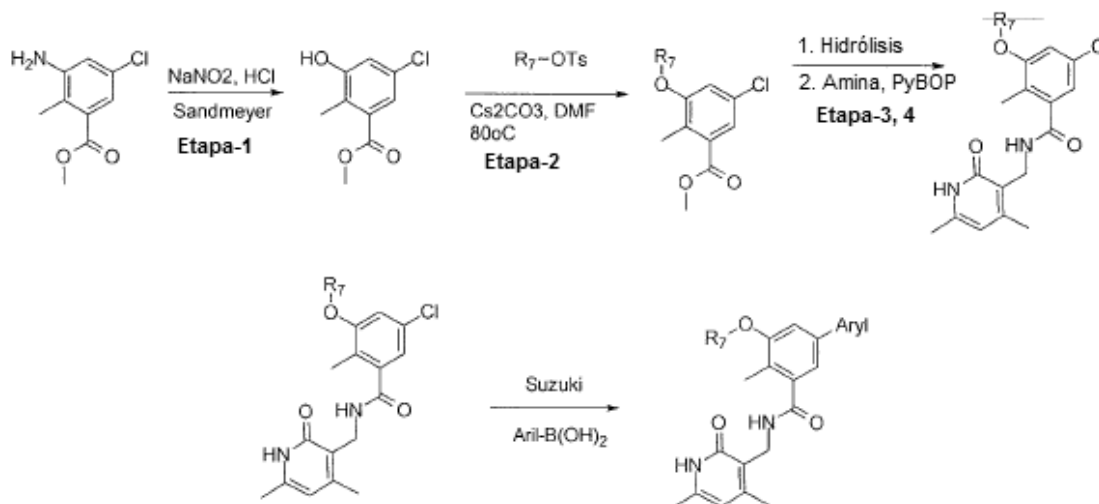
10

15

20

tal como DCM. Sustituyentes de arilo se pueden incorporar mediante el uso de acoplamientos de paladio tal como una reacción de Suzuki tal como se describe anteriormente.

Esquema 10



El Esquema 10 muestra una síntesis de análogos de arilo modificados siguiendo una ruta general que utiliza una química bien establecida. Partiendo de una anilina sustituida tal como 3- amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo, la anilina se puede convertir en un fenol utilizando una reacción de Sandmeyer tal como tratamiento con una disolución acuosa de NaNO_2 en un ácido acuoso tal como H_2SO_4 al 50%. El fenol puede alquilarse utilizando un agente alquilante tal como 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo, en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio en un disolvente polar tal como, por ejemplo, DMF, opcionalmente calentando a una temperatura tal como 80°C . El éster se puede hidrolizar con una base acuosa tal como NaOH en agua. El ácido resultante se puede acoplar a la 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona utilizando condiciones estándares de acoplamiento de aminoácidos tales como PyBOP en DMSO. Sustituyentes de arilo se pueden incorporar utilizando acoplamientos de paladio tal como una reacción de Suzuki como se describe anteriormente.

3. Uso en Métodos de Tratamiento

Compuestos de la presente invención inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante de la misma y, por consiguiente, la presente descripción también proporciona compuestos para uso en métodos para el tratamiento de afecciones y enfermedades, cuyo curso puede ser influenciado por la modulación del estado de metilación de las histonas u otras proteínas, en donde dicho estado de metilación está mediado, al menos en parte, por la actividad de EZH2. Determinados compuestos descritos en esta memoria son candidatos para el tratamiento o la prevención de determinadas afecciones y enfermedades. La modulación del estado de metilación de las histonas puede, a su vez, influir en el nivel de expresión de genes diana activados por metilación y/o genes diana suprimidos por metilación. El método incluye administrar a un sujeto en necesidad de un tratamiento de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo, solvato o estereoisómero farmacéuticamente del mismo.

El trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por EZH2 juega un papel puede ser cáncer o una enfermedad precancerosa. La presente invención proporciona, además, un compuesto, o una sal, éster, polimorfo o solvato farmacéuticamente del mismo para uso en un método del tratamiento de cáncer o pre-cáncer el curso del cual puede ser influenciado por la modulación de la metilación de proteínas mediada por EZH2, o para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de tal cáncer o pre-cáncer. Cánceres a modo de ejemplo que se pueden tratar incluyen linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin, linfoma folicular (FL) y linfoma de células B grandes difuso (DLBCL); melanoma; y leucemia, incluyendo CML. Una afección precancerosa a modo de ejemplo incluye el síndrome mielodisplásico (MDS; anteriormente conocido como preleucemia).

La presente invención también proporciona métodos de proteger frente a un trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por EZH2 juega un papel en un sujeto en necesidad del mismo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad de un tratamiento de este tipo. El trastorno puede ser cáncer, p. ej., cáncer en el que juega un papel la metilación de proteínas mediada por EZH2. La presente descripción también proporciona el uso de compuesto de la presente descripción, o una sal, éster, polimorfo, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil para la prevención de un trastorno proliferativo celular asociado, al menos en parte, con la metilación de proteínas mediada por EZH2.

Los compuestos de esta descripción pueden utilizarse para modular la metilación de proteínas (p. ej., histona), p. ej., para modular la actividad de la enzima histona metiltransferasa o histona desmetilasa. Al menos algunos de los compuestos de la descripción se pueden utilizar in vivo o in vitro para modular la metilación de proteínas. Se ha reseñado que la metilación de la histona está involucrada en la expresión aberrante de ciertos genes en los cánceres, y en el silenciamiento de genes neuronales en células no neuronales. Al menos algunos compuestos descritos en esta memoria son candidatos adecuados para el tratamiento de estas enfermedades, es decir, para disminuir la metilación o restaurar la metilación a aproximadamente su nivel en las células normales homólogas.

Los compuestos que son moduladores de la metilación se pueden utilizar para modular la proliferación celular. Por ejemplo, en algunos casos, la proliferación excesiva puede reducirse con agentes que disminuyen la metilación, mientras que la proliferación insuficiente puede ser estimulada con agentes que aumentan la metilación. Por consiguiente, las enfermedades que pueden ser tratadas por los compuestos de la invención podrían incluir enfermedades hiperproliferativas tales como el crecimiento de células benignas y el crecimiento de células malignas.

Tal como se utiliza en esta memoria, un "sujeto en necesidad del mismo" es un sujeto que tiene un trastorno en el que juega un papel la metilación de proteínas mediada por EZH2, o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de este tipo con relación a la población en general. Un sujeto en necesidad del mismo puede tener una afección precancerosa. Preferiblemente, un sujeto en necesidad del mismo tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, p. ej., un ser humano o un mamífero no humano apropiado tal como primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. El sujeto también puede ser un ave o aves de corral. En una realización, el mamífero es un ser humano.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que un crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de las células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada, que puede o no ser cancerosa. Trastornos proliferativos de células a modo de ejemplo que se pueden tratar con los compuestos de la invención abarcan una diversidad de afecciones en las que la división celular está desregulada. Un trastorno de la proliferación celular a modo de ejemplo incluye, pero no se limita a neoplasmas, tumores benignos, tumores malignos, afecciones pre-cancerosas, tumores in situ, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas y células que se dividen rápidamente. La expresión "célula que se divide rápidamente", tal como se utiliza en esta memoria, se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor que la que se espera u observa entre células vecinas o yuxtapuestas en el mismo tejido. Un trastorno de la proliferación celular incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno de la proliferación celular incluye cáncer. Los métodos y usos proporcionados en esta memoria pueden ser o pueden ser utilizados para tratar o aliviar un síntoma de cáncer o para identificar candidatos adecuados para tales fines. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o tumores malignos. Una "célula precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno celular proliferativo que es un precáncer o una afección precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno celular proliferativo que es un cáncer. Se puede utilizar cualquier medio reproducible de medición para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o células precancerosas pueden ser identificadas por tipificación o clasificación histológica de una muestra de tejido (p. ej., una muestra de biopsia). Las células cancerosas o células precancerosas se pueden identificar mediante el uso de marcadores moleculares apropiados.

Condiciones o trastornos no cancerosos a modo de ejemplo que se pueden tratar utilizando uno o más compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; afecciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; sepsis gram-negativa; el síndrome de choque tóxico; asma; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; psoriasis; eczema; colitis ulcerosa; fibrosis

- pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; pirexia; reestenosis; malaria cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; trauma neuronal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgico; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis;
- 5 enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; hernia, roturas, o el síndrome de disco intervertebral prolapsado; osteopetrosis; trombosis; reestenosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis; reacción de injerto contra huésped; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de la gripe y citomegalovirus; y diabetes mellitus.
- 10 Cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse utilizando uno o más compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer del apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria,
- 15 cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodermales primitivos supratentoriales, glioma de las vías ópticas e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumores carcinoides, gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central,
- 20 cáncer cervical, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, micosis fungoide, síndrome de Sezary, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide
- 25 gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumores de células germinales de ovario, glioma de tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica,
- 30 leucemia de células pilosas, cáncer del labio y de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer escamoso metastásico del cuello, cáncer de boca, cáncer de lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple,
- 35 micosis fungoide, síndromes de mielodisplasia, mielodisplasia/enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer epitelial de los ovarios, tumores de bajo potencial maligno de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de los senos paranasales y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer
- 40 faríngeo, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasias de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer de recto, pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, familia de Ewing de tumores de sarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel,
- 45 cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos supratentoriales primitivos, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de la uretra, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, y tumor de Wilms.
- 50 Un "trastorno proliferativo de células del sistema hematológico" es un trastorno proliferativo celular que implica células del sistema hematológico. Un trastorno proliferativo de células del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastocitos, mielodisplasia, gammopatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielógena crónica, metaplasia mieloide agnógena y trombocitemia esencial. Un trastorno proliferativo de células del sistema hematológico puede
- 55 incluir hiperplasia, displasia y metaplasia de células del sistema hematológico. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno proliferativo de células hematológicas de la presente invención, o se utilizan para identificar candidatos adecuados para tales fines. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas infantiles y

linfomas de origen linfocítico y cutáneo), leucemia (incluyendo leucemia infantil, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda mielocítica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides y neoplasmas de mastocitos.

Un "trastorno proliferativo de células del pulmón" es un trastorno proliferativo celular que implica células del pulmón.

5 Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a las células del pulmón. Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir cáncer de pulmón, un precáncer o afección precancerosa del pulmón, tumores benignos o lesiones del pulmón y tumores malignos o lesiones del pulmón y lesiones metastásicas en los tejidos y órganos del cuerpo que no sea el pulmón. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cáncer de pulmón o

10 trastornos proliferativos de células de los pulmones, o se utilizan para identificar candidatos adecuados para tales fines. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias malignas de pulmón, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer de pulmón de células pequeñas ("SCLC"), cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, carcinoma de células adenoescamoso y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede

15 incluir "carcinoma cicatrizal", carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes y carcinoma neuroendocrino de células grandes. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares que tienen una heterogeneidad histológico y ultraestructural (p. ej., los tipos de células mixtas).

20 Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a las células del pulmón. Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir cáncer de pulmón, afecciones precancerosas del pulmón. Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia del pulmón. Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir hiperplasia inducida por el amianto, metaplasia escamosa y metaplasia benigna mesotelial reactiva.

25 Trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir el reemplazo del epitelio columnar con un epitelio escamoso estratificado y la displasia de la mucosa. Individuos expuestos a los agentes ambientales nocivos inhalados tales como el humo de los cigarrillos y el amianto pueden estar en mayor riesgo de desarrollar trastornos de proliferación de células del pulmón. Enfermedades pulmonares previas que pueden predisponer a los individuos para el desarrollo de trastornos proliferativos de células de los pulmones pueden incluir la enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrotizante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis,

30 neumonitis intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante y la enfermedad de Hodgkin.

Un "trastorno proliferativo de células del colon" es un trastorno proliferativo de células que implica células del colon. Preferiblemente, el trastorno proliferativo de células del colon es el cáncer de colon. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cáncer de colon o trastornos proliferativos de

35 células del colon, o pueden utilizarse para identificar candidatos adecuados para tales fines. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer de colon. El cáncer de colon puede incluir cánceres de colon esporádicos y hereditarios. El cáncer de colon puede incluir neoplasias malignas de colon, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células adenoescamosas. El cáncer de colon se puede asociar con un síndrome hereditario seleccionado de entre el grupo que consiste en cáncer colorrectal sin poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El

40 cáncer de colon puede ser provocado por un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y la poliposis juvenil.

45 Trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir todas las formas de trastornos de la proliferación celular que afectan a las células del colon. Trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir cáncer de colon, afecciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno proliferativo de células del colon puede incluir adenoma. Trastornos proliferativos de células del colon se pueden caracterizar por hiperplasia, metaplasia y displasia del colon. Enfermedades del colon anteriores que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de los trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir el cáncer

50 de colon previo. Una enfermedad actual que puede predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del colon puede incluir la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Un trastorno proliferativo de células del colon puede estar asociado con una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC. Un individuo puede tener un riesgo elevado a desarrollar un trastorno proliferativo de células del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y

55 DCC.

Un "trastorno proliferativo de células del páncreas" es un trastorno proliferativo celular que implica células del páncreas. Trastornos proliferativos de células del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos de células que afectan a las células pancreáticas. Trastornos proliferativos de células del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, un precáncer o afección precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas y displasia del páncreas, tumores benignos o lesiones del páncreas y tumores malignos o lesiones del páncreas y lesiones metastásicas en los tejidos y órganos del cuerpo que no sean el páncreas. El cáncer pancreático incluye todas las formas de cáncer de páncreas. El cáncer pancreático puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células gigantes pleomórficas, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma de células grandes no clasificado, carcinoma de células pequeñas, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistoadenoma mucinoso, neoplasia quística papilar y cistoadenoma seroso. El cáncer pancreático también puede incluir neoplasias pancreáticas con una heterogeneidad histológica/ultraestructural (p. ej., los tipos de células mixtas).

Un "trastorno proliferativo de células de la próstata" es un trastorno proliferativo celular que implica a células de la próstata. Trastornos proliferativos de células de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a células de la próstata. Trastornos proliferativos de células de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, un precáncer o afección precancerosa de la próstata, tumores benignos o lesiones de la próstata y tumores malignos o lesiones de la próstata y lesiones metastásicas en los tejidos y órganos del cuerpo que no sea la próstata. Trastornos proliferativos de células de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la próstata.

Un "trastorno proliferativo de células de la piel" es un trastorno proliferativo celular que implica a células de la piel. Trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a células de la piel. Trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir un precáncer o afección precancerosa de la piel, tumores benignos o lesiones de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros tumores malignos o lesiones de la piel y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el cuerpo que no sea la piel. Trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la piel.

Un "trastorno proliferativo de células del ovario" es un trastorno proliferativo celular que implica a células del ovario. Trastornos proliferativos de células del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a las células del ovario. Trastornos proliferativos de células del ovario pueden incluir un precáncer o afección precancerosa del ovario, tumores benignos o lesiones del ovario, cáncer de ovario, tumores malignos o lesiones del ovario, y lesiones metastásicas en los tejidos y órganos del cuerpo que no sean el ovario. Trastornos proliferativos de células de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de las células del ovario.

Un "trastorno proliferativo de células de la mama" es un trastorno proliferativo celular con células de la mama. Trastornos proliferativos de células de la mama pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a las células de mama. Trastornos proliferativos de la mama pueden incluir el cáncer de mama, un precáncer o afección precancerosa de la mama, tumores benignos o lesiones de la mama y tumores malignos o lesiones de la mama y lesiones metastásicas en los tejidos y órganos del cuerpo que no sea la mama. Trastornos proliferativos de células de la mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la mama.

Un trastorno proliferativo de células de la mama puede ser una afección precancerosa de la mama. Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar una afección precancerosa de la mama. Una afección precancerosa de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ (CLIS), neoplasia lobular y crecimiento de fase 0 o grado 0 o lesión de la mama (p. ej., cáncer de mama de fase 0 o grado 0, o carcinoma in situ). Una afección precancerosa de la mama puede clasificarse de acuerdo con el esquema de clasificación TNM como aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el que al tumor primario (T) se le ha asignado una fase de T0 o Tis; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una fase de N0; y en el que a la metástasis distante (M) se le ha asignado una fase de M0.

El trastorno de la proliferación de células de la mama puede ser el cáncer de mama. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar el cáncer de mama, o pueden utilizarse para identificar candidatos adecuados para tales fines. El cáncer de mama puede incluir todas las formas de cáncer de mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los que la mama está implicada en otros tumores tales como linfoma, sarcoma o melanoma. El cáncer de mama puede incluir carcinoma de la mama, carcinoma ductal de la mama, carcinoma lobular de la mama, carcinoma indiferenciado de la mama, cistosarcoma filoides de la mama, angiosarcoma de la mama y el linfoma

- primario de la mama. El cáncer de mama puede incluir las Fases I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV de mama cáncer. El carcinoma ductal de la mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo in situ con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio y un carcinoma ductal de la mama con un tipo histológico seleccionado del grupo que consiste en comedón, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltrado linfocítico, papilar, escurro y tubular. El carcinoma lobular de la mama puede incluir el carcinoma lobular invasivo, con componente in situ predominante, carcinoma lobular invasivo y carcinoma lobular infiltrante. El cáncer de mama puede incluir la enfermedad de Paget, la enfermedad de Paget con carcinoma intraductal y la enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de la mama que tienen una heterogeneidad histológica/ultraestructural (p. ej., los tipos de células mixtas).
- 5
- 10 Un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar para tratar el cáncer de mama, o se utiliza para identificar a los candidatos adecuados para tales fines. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede surgir en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede surgir en un sujeto femenino. Un cáncer de mama que se
- 15 ha de tratar puede surgir en un sujeto femenino premenopáusico o un sujeto femenino postmenopáusico. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede surgir en un sujeto igual o mayor de 30 años de edad, o un sujeto menor de 30 años de edad. Un cáncer de mama que se ha de tratar ha surgido en un sujeto igual o mayor de 50 años de edad, o un sujeto menor de 50 años de edad. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede surgir en un sujeto igual o mayor de 70 años de edad, o un sujeto menor de 70 años de edad.
- 20 Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2 o p53. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como que tiene una amplificación del gen HER2/neu, como que sobre-expresa HER2/neu, o como que tiene un nivel bajo, intermedio o alto de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar para un marcador seleccionado del grupo que consiste en receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor del factor-2 de
- 25 crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA 15-3, CA 27-29 y c-Met. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como ER-desconocido, ER-rico o ER-pobre. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como ER-negativo o ER-positivo. La tipificación ER de un cáncer de mama puede ser realizada por cualquier medio reproducible. La tipificación ER de un cáncer de mama puede realizarse como se expone en Onkologie 27:175-179 (2004). Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como PR-desconocido, PR-rico o PR-pobres. Un
- 30 cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como PR-negativo o PR-positivo. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como receptor positivo o negativo receptor. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede tipificar como asociado con niveles en sangre elevados de CA 15-3 o CA 27-29, o ambos.
- Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia negativa de ganglio linfático centinela (SLN). Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia positiva del ganglio linfático centinela (SLN). Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, en donde los ganglios linfáticos axilares se han clasificado por cualquier método aplicable. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede
- 35 incluir un tumor de la mama que se ha tipificado como que tiene el estado ganglionar negativo (p. ej., ganglios negativos) o estado ganglionar positivos (p. ej., ganglios positivos). Un cáncer de mama que se ha de tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha diseminado a otras partes del organismo. Un cáncer de mama que se ha de tratar puede ser clasificado como haber sido metastasizado en un lugar seleccionado del grupo que consiste en hueso, pulmón, hígado o cerebro. Un cáncer de mama que se ha de tratar se puede clasificar de acuerdo con una característica seleccionada entre el grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recién diagnosticado, recurrente y no operable.
- 40
- 45
- Un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, polimorfo o solvato farmacéuticamente del mismo se puede utilizar para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular de la mama, o para tratar o prevenir el cáncer de mama, en un sujeto que tiene un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general, o se utiliza para identificar candidatos adecuados para tales fines. Un sujeto con un riesgo incrementado a desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares o personales de cáncer de mama. Un sujeto con un riesgo incrementado a desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino que tiene una línea germinal o una mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un riesgo incrementado a desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares de cáncer de mama y una línea germinal o mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un riesgo incrementado a desarrollar cáncer
- 50
- 55

de mama en relación con la población en general es una mujer que es mayor de 30 años de edad, mayor de 40 años de edad, mayor de 50 años de edad, mayor de 60 años de edad, mayor de 70 años de edad, mayor de 80 años de edad, o mayor de 90 años de edad. Un sujeto con un riesgo incrementado a desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ (CLIS), neoplasia lobular o un crecimiento de fase 0 o lesión de la mama (p. ej., cáncer de mama de fase 0 o grado 0, o carcinoma in situ).

Un cáncer de mama que se ha de tratar puede clasificarse histológicamente según el sistema Scarff-Bloom-Richardson, en el que a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación recuento de mitosis de 1, 2 ó 3; una puntuación de pleiomorfismo nuclear de 1, 2 ó 3; una puntuación de la formación de túbulos de 1, 2 ó 3; y una puntuación total de Scarff-Bloom-Richardson, de entre 3 y 9. A un cáncer de mama que se ha de tratar se le puede asignar un grado del tumor de acuerdo con el Panel de Consenso Internacional sobre el Tratamiento de Cáncer de Mama seleccionado del grupo que consiste en el grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3 o grado 3.

Un cáncer que se ha de tratar puede clasificarse de acuerdo con el American Joint Committee on Cancer (AJCC), sistema de clasificación TNM, en que al tumor (T) se le ha asignado una fase de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c o T4d; y en donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una fase de NX, NO, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b o N3c; y en donde a la metástasis distante (M) se le puede asignar una etapa de MX, MO o ML. Un cáncer que se ha de tratar puede ser clasificado de acuerdo con el American Joint Committee on Cancer (AJCC) como Fase I, Fase IIA, Fase IIB, Fase IIIA, Fase IIIB, Fase IIIC o Fase IV. A un cáncer que se ha de tratar se le puede asignar una calificación de acuerdo con una clasificación AJCC como Grado GX (p. ej., el grado no se pueden evaluar), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se ha de tratar se puede clasificar de acuerdo con una clasificación patológica (pN) de AJCC de pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I+), PN0 (mol-), PN0 (mol +), PN1, PN1 (mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b o pN3c.

Un cáncer que se ha de tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es de menos de o igual a aproximadamente 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que se ha de tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se ha de tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor que o igual a aproximadamente 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que se ha de tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor que 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se ha de tratar puede ser clasificado por el aspecto microscópico como bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado o indiferenciado. Un cáncer que se ha de tratar puede ser clasificado por el aspecto microscópico con respecto al recuento de mitosis (p. ej., la cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (p. ej., un cambio en las células). Un cáncer que se ha de tratar puede ser clasificado por el aspecto microscópico como asociado con zonas de necrosis (p. ej., zonas de células moribundas o en degeneración). Un cáncer que se ha de tratar puede ser clasificado como que tiene un cariotipo anormal, que tiene un número anormal de cromosomas o que tiene uno o más cromosomas que son anormales en apariencia. Un cáncer que se ha de tratar puede ser clasificado como aneuploide, triploide, tetraploide o como que tiene una ploidía alterada. Un cáncer que se ha de tratar se puede clasificar como que tiene una translocación cromosómica, o una delección o duplicación de un cromosoma entero o una región de delección, duplicación o amplificación de una porción de un cromosoma.

Un cáncer que se ha de tratar puede ser evaluado por citometría de ADN, citometría de flujo o citometría de imagen. Un cáncer que se ha de tratar puede ser tipificado como que tiene 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de las células en la fase de síntesis de la división celular (p. ej., en la fase S de la división celular). Un cáncer que se ha de tratar se puede tipificar como que tiene una baja fracción de la fase S o una alta fracción de la fase S.

Tal como se utiliza en esta memoria, una "célula normal" es una célula que no puede ser clasificada como parte de un "trastorno proliferativo celular". Una célula normal carece de crecimiento no regulado o anormal, o ambos, que puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada. Preferiblemente, una célula normal posee mecanismos de control de verificación del ciclo celular que funciona normalmente.

Tal como se utiliza en esta memoria, "poner en contacto una célula" se refiere a una condición en la que un compuesto u otra composición de materia está en contacto directo con una célula, o está lo suficientemente cerca para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente descripción, o una sal, éster, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que ha sido o va a ser testado en uno o más ensayos biológicos in vitro o in vivo, con el fin de determinar si es probable que el compuesto provoque una

- respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador o médico. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente descripción, o una sal, éster, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular. La respuesta o efecto biológico también puede incluir un cambio en la proliferación celular o el crecimiento que se produce in vitro o en un modelo animal, así como otros cambios biológicos que son observables in vitro. Ensayos biológicos in vitro o in vivo pueden incluir, pero no se limitan a ensayos de actividad enzimática, ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética, ensayos de gen informador, ensayos de viabilidad celular in vitro y los ensayos descritos en esta memoria.
- 5
- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, "monoterapia" se refiere a la administración de un compuesto activo o terapéutico sencillo a un sujeto en necesidad del mismo. Preferiblemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo. Por ejemplo, la monoterapia del cáncer con uno de los compuestos de la presente descripción, o una sal, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos a un sujeto en necesidad de tratamiento del cáncer. La monoterapia puede contrastarse con la terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferiblemente con cada uno de los componentes de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. La monoterapia con un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser más eficaz que la terapia de combinación en la inducción de un efecto biológico deseado.
- 15
- 20 Tal como se utiliza en esta memoria, "tratando" o "tratar" describe la gestión y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula in vitro o un modelo animal.
- 25
- Un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede también ser utilizado para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante, o se utiliza para identificar candidatos adecuados para tales fines. Tal como se utiliza en esta memoria, "previniendo" o "prevenir" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de dicha enfermedad, afección o trastorno.
- 30
- Tal como se utiliza en esta memoria, el término "aliviar" pretende describir un proceso por el cual se reduce la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. Es importante destacar que un signo o síntoma pueden aliviarse sin ser eliminado. La administración de composiciones farmacéuticas de la invención puede conducir a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere la eliminación. Es de esperar que dosis eficaces disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como cáncer, que puede ocurrir en múltiples ubicaciones, es aliviado si la gravedad del cáncer se reduce dentro de al menos una de las múltiples ubicaciones.
- 35
- 40 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "gravedad" pretende describir el potencial del cáncer para transformar un estado precanceroso o benigno en un estado maligno. Alternativamente, o además, la gravedad pretende describir una fase del cáncer, por ejemplo, de acuerdo con el sistema TNM (aceptada por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o por otros métodos reconocidos en la técnica. La fase del cáncer se refiere a la extensión o gravedad del cáncer, basado en factores tales como la localización del tumor primario, el tamaño del tumor, el número de tumores y la implicación de los ganglios linfáticos (diseminación del cáncer en los ganglios linfáticos). Alternativamente, o además, la gravedad pretende describir el grado del tumor por métodos reconocidos en la técnica (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov). El grado del tumor es un sistema utilizado para clasificar las células cancerosas en términos de qué tan anormales se ven bajo un microscopio y la rapidez con que el tumor es probable que crezca y se propague.
- 45
- Hay muchos factores que se consideran al determinar el grado del tumor, incluyendo la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos que se utilizan para determinar el grado del tumor varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también llamado diferenciación, que se refiere a cuanto se asemejan las células del tumor a las células normales del mismo tipo de tejido (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Además de ello, la gravedad describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y forma del núcleo en las células tumorales y el porcentaje de células tumorales que se dividen (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov).
- 50

La gravedad también puede describir el grado en que un tumor ha secretado factores de crecimiento, ha degradado la matriz extracelular, se ha vuelto vascularizado, ha perdido la adherencia a los tejidos yuxtapuestos, o se ha

- metastásizado. Además, la gravedad puede describir el número de lugares en los que se ha metastásizado un tumor primario. Finalmente, la gravedad puede incluir la dificultad de tratar tumores de diferentes tipos y ubicaciones. Por ejemplo, se consideran los más graves los tumores no operables, aquellos cánceres que tienen un mayor acceso a múltiples sistemas del cuerpo (tumores hematológicos e inmunológicos) y aquellos que son las más resistentes a los tratamientos tradicionales. En estas situaciones, la prolongación de la esperanza de vida del sujeto y/o la reducción del dolor, la disminución de la proporción de células cancerosas o la restricción de células para un sistema y la mejora de la fase del cáncer/grado del tumor/grado histológico/grado nuclear se consideran que alivian un signo o síntoma del cáncer.
- 5
- 10 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "síntoma" se define como una indicación de la enfermedad, lesión, o que algo no está bien en el cuerpo. Los síntomas son sentidos o notados por el individuo que experimenta el síntoma, pero no pueden fácilmente ser vistos por otras personas. Otros se definen como profesionales no sanitarios.
- 15 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "signo" se define también como una indicación de que algo no está bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como las cosas que se pueden ver por un médico, enfermera u otro profesional de la salud.
- 20 El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden provocar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de la ubicación del cáncer, del tamaño del cáncer y de lo mucho que afecta a los órganos o estructuras cercanas. Si un cáncer se disemina (se metastásiza), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.
- 25 A medida que el cáncer crece empieza a empujar a los órganos cercanos, vasos sanguíneos y nervios. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas de cáncer. Si el cáncer está en una zona crítica tal como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede provocar síntomas tempranos.
- 30 Sin embargo, a veces los cánceres comienzan en lugares donde no causan síntomas hasta que el cáncer ha aumentado bastante de tamaño. Los cánceres del páncreas, por ejemplo, no suelen crecer lo suficiente como para ser palpado desde el exterior del cuerpo. Algunos cánceres pancreáticos no provocan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de los nervios cercanos (esto causa un dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, lo cual bloquea el flujo de la bilis y conduce a una coloración amarillenta de la piel conocida como ictericia. En el momento en un cáncer pancreático provoca estos signos o síntomas, ha alcanzado por lo general una fase avanzada.
- 35 Un cáncer también puede provocar síntomas tales como fiebre, fatiga o pérdida de peso. Esto puede ser debido a que las células cancerosas consumen gran parte de las sustancias de suministro o de liberación de energía del cuerpo que cambian el metabolismo del cuerpo. O, el cáncer puede provocar que el sistema inmune reaccione de manera que producen estos síntomas.
- 40 A veces, las células cancerosas segregan sustancias al torrente sanguíneo que provocan síntomas que, por lo general, no se piensa que son el resultado de cánceres. Por ejemplo, algunos tipos de cánceres del páncreas pueden liberar sustancias que provocan coágulos de sangre que se desarrollan en las venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón producen sustancias similares a las hormonas que afectan los niveles de calcio en sangre, afectando a los nervios y los músculos y provocando debilidad y mareos.
- 45 El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que se producen cuando está presente una diversidad de subtipos de células cancerosas. La mayoría de las personas con cáncer perderán peso en algún momento con su enfermedad. Una pérdida de peso no explicada ((no intencionada) de 10 libras o más puede ser el primer signo de cáncer, en particular los cánceres de páncreas, estómago, esófago o pulmón.
- La fiebre es muy común con el cáncer, pero es más frecuente en la enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afecta el sistema inmunológico y hace que sea más difícil para el cuerpo combatir las infecciones. Con menos frecuencia, la fiebre puede ser una señal temprana de cáncer tal como leucemia o linfoma.

La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que el cáncer progresa. Puede ocurrir en una fase temprana, sin embargo, en los cánceres tales como la leucemia, o si el cáncer está provocando una pérdida continua de sangre como en algunos cánceres de colon o de estómago.

5 El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos cánceres tales como el cáncer de huesos o cáncer de testículo. Pero más a menudo el dolor es un síntoma de la enfermedad avanzada.

Junto con los cánceres de piel (véase la sección siguiente), algunos cánceres internos pueden provocar signos de la piel que se pueden ver. Estos cambios incluyen la piel con un aspecto más oscuro (hiperpigmentación), amarilla (ictericia) o roja (eritema); comezón; o un crecimiento excesivo de vello.

10 Alternativamente, o además, los subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Cambios en los hábitos intestinales o función de la vejiga podrían indicar cáncer. Estreñimiento a largo plazo, diarrea o un cambio en el tamaño de las heces puede ser un signo de cáncer de colon. Dolor al orinar, sangre en la orina o un cambio en la función de la vejiga (tales como la micción más frecuente o menos frecuente) podría estar relacionado con cáncer de vejiga o de próstata.

15 Los cambios en el estado de la piel o la aparición de una nueva enfermedad de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y se ven como úlceras que no cicatrizan. Un dolor de larga duración en la boca podría ser un cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, mastican tabaco o beben frecuentemente alcohol. Llagas en el pene o en la vagina pueden ser signos de infección o un cáncer temprano.

20 Un sangrado o una secreción inusual podría indicar cáncer. Un sangrado inusual puede ocurrir en cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer de pulmón. Sangre en las heces (o una heces oscuras o negras) podría ser un signo de cáncer de colon o de recto. El cáncer del cuello uterino o del endometrio (revestimiento del útero) puede provocar un sangrado vaginal. La sangre en la orina puede ser un signo de cáncer de vejiga o riñón. Una secreción con sangre del pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

25 Un engrosamiento o bulto en el pecho o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden sentir a través de la piel, sobre todo en los de mama, testículo, ganglios linfáticos (glándulas) y los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser una señal temprana o tardía de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha crecido en tamaño.

30 La indigestión o dificultad para tragar podría indicar cáncer. Si bien estos síntomas suelen tener otras causas, problemas de indigestión o de deglución pueden ser un signo de cáncer del esófago, el estómago o la faringe (garganta).

Cambios recientes en una verruga o lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, un lunar o peca que cambia de color, tamaño o forma, o pierde sus fronteras definitivas indica el posible desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la lesión de la piel puede ser un melanoma.

35 Una tos persistente o ronquera podría ser indicativa de cáncer. Una tos que no desaparece puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de la laringe (caja de voz) o la tiroides.

Mientras que los signos y síntomas enumerados anteriormente son los más comunes observados con el cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no figuran en esta lista.

40 El tratamiento de cáncer puede resultar en una reducción en el tamaño de un tumor. A una reducción en el tamaño de un tumor también la puede aludir como "regresión del tumor". Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se redujo en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el tamaño del tumor se reduce en un 10% o más, más preferiblemente, se reduce en un 20% o más, más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más de un 75% o más. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. El tamaño de un tumor se puede
45 medir como un diámetro del tumor.

- El tratamiento de cáncer puede resultar en una reducción en el volumen del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, el volumen del tumor se reduce en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el volumen del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más de un 75% o más. El volumen del tumor se puede medir por cualquier medio reproducibles de medición.
- El tratamiento de cáncer puede resultar en una disminución en el número de tumores. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de tumores se reduce en un 5% o más en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de tumores se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más de un 75%. El número de tumores puede medirse por cualquier medio reproducible de medición. El número de tumores puede medirse contando los tumores visibles a simple vista o con un aumento especificado. Preferiblemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.
- El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 5% o más en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más de un 75%. El número de lesiones metastásicas puede medirse por cualquier medio reproducible de medición. El número de lesiones metastásicas puede medirse contando las lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento especificado. Preferiblemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.
- El tratamiento del cáncer puede resultar en un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe vehículo solo. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia se incrementaría en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede también medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración media de la supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- El tratamiento del cáncer puede resultar en un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia se incrementaría en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede también medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración media de la supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- El tratamiento del cáncer puede resultar en un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia se incrementaría en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días, y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia media de una población puede medirse mediante cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede también medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población la duración media de la supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

- El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe vehículo solo. El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la tasa de mortalidad se redujo en más de un 2%; más preferiblemente, en más de un 5%; más preferiblemente, en más de un 10%; y lo más preferiblemente, en más de un 25%. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir por cualquier medio reproducible. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población puede medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población del número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población puede también medirse, por ejemplo, mediante el cálculo para una población del número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en la tasa de crecimiento del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de crecimiento del tumor se reduce en al menos 5% en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, la tasa de crecimiento del tumor se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos 40%; más preferiblemente se reduce en al menos 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; y lo más preferiblemente, se reduce en al menos 75%. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir de acuerdo con un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.
- El tratamiento del cáncer puede resultar en una disminución en el nuevo crecimiento del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, el nuevo crecimiento del tumor sería menor que 5%; más preferiblemente, el nuevo crecimiento del tumor sería menor que 10%; más preferiblemente, menos de 20%; más preferiblemente, menos de 30%; más preferiblemente, menos de 40%; más preferiblemente, menos de 50%; incluso más preferiblemente, menos de 50%; y lo más preferiblemente, menos de 75%. El nuevo crecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. El nuevo crecimiento del tumor se mide, por ejemplo, mediante la medición de un aumento en el diámetro de un tumor después de una reducción del tumor antes de seguir el tratamiento. Una disminución en el crecimiento repetido del tumor se indica por el fracaso de los tumores de volver a repetirse después de haber detenido el tratamiento.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede resultar en una reducción en la tasa de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de proliferación celular se reduce en al menos 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente en al menos, 50%; incluso más preferiblemente, en al menos 50%; y lo más preferiblemente, en al menos 75%. La tasa de proliferación celular se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. La tasa de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células en división en una muestra de tejido por unidad de tiempo.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede resultar en una reducción en la proporción de células proliferantes. Preferiblemente, después del tratamiento, la proporción de células proliferantes se reduciría en al menos 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, en al menos 50%; incluso más preferiblemente, en al menos 50%; y lo más preferiblemente, en al menos 75%. La proporción de células proliferantes se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. Preferiblemente, se mide la proporción de células proliferantes, por ejemplo, cuantificando el número de células en división con respecto al número de células que no se dividen en una muestra de tejido. La proporción de células proliferantes puede ser equivalente al índice mitótico.
- El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede resultar en una disminución en el tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce en al menos 5% con relación a su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; y lo más preferiblemente, se reduce en al menos 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. El

tamaño de un área o zona de proliferación celular puede medirse como un diámetro o anchura de un área o zona de proliferación celular.

El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede resultar en una disminución en el número o la proporción de células que tienen una apariencia o morfología anormal. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de células que tienen una morfología anormal se reduce en al menos 5% con relación a su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce en al menos 20%; más preferiblemente, se reduce en al menos 30%; más preferiblemente, se reduce en al menos 40%; más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; incluso más preferiblemente, se reduce en al menos 50%; y lo más preferiblemente, se reduce en al menos 75%. Una apariencia o morfología celular anormal se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. Una morfología celular anormal puede medirse por microscopía, p. ej., utilizando un microscopio invertido de cultivo tisular. Una morfología celular anormal puede adoptar la forma de un pleiomorfismo nuclear.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "selectivamente" significa que tiende a ocurrir a una frecuencia mayor en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones de células. Un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar selectivamente sobre un cáncer o célula precancerosa, pero no sobre una célula normal. Un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar de forma selectiva para modular una diana molecular (p. ej., una proteína metiltransferasa diana), pero no modula significativamente otra diana molecular (p. ej., una proteína metiltransferasa no diana). La invención también proporciona un método para inhibir selectivamente la actividad de una enzima tal como una proteína metiltransferasa. Preferiblemente, se produce un evento de manera selectiva en la población A con respecto a la población B, si se produce más de dos veces más frecuente en la población A en comparación con la población B. Se produce un evento de manera selectiva si se produce más de cinco veces más frecuente en la población A. Un evento se produce de forma selectiva si se produce más de diez veces más frecuente en la población A; más preferiblemente, más de cincuenta veces; aún más preferiblemente, más de 100 veces; y lo más preferiblemente, más de 1000 veces más frecuente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, se dice que la muerte celular se produce selectivamente en células cancerosas si con más del doble de frecuencia en células cancerosas en comparación con las células normales.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede modular la actividad de una diana molecular (p. ej., una proteína metiltransferasa diana). Modular se refiere a estimular o inhibir una actividad de una diana molecular. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 2 veces con relación a la actividad de la diana molecular bajo las mismas condiciones, pero que carece sólo de la presencia de dicho compuesto. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces con relación a la actividad de la diana molecular bajo las mismas condiciones pero que carece sólo de la presencia de dicho compuesto. La actividad de una diana molecular puede medirse por cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular puede medirse in vitro o in vivo. Por ejemplo, la actividad de una diana molecular puede medirse in vitro mediante un ensayo enzimático o un ensayo de actividad de unión a ADN, o la actividad de una diana molecular puede medirse in vivo mediante el ensayo para la expresión de un gen informador.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, no modula significativamente la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en más de un 10% con relación a la actividad de la diana molecular bajo las mismas condiciones, pero que carece sólo de la presencia de dicho compuesto.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "isozima selectiva" significa la inhibición preferencial o la estimulación de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (p. ej., la inhibición preferencial o la estimulación de una proteína metiltransferasa isozima alfa en comparación con una proteína metiltransferasa isozima beta). Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, demuestra un mínimo de un diferencial de cuatro veces, preferiblemente un diferencial de diez veces, más preferiblemente un diferencial de cincuenta veces en la dosis requerida para lograr un efecto biológico. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo demuestra este diferencial a través de la gama de

inhibición, y el diferencial se ejemplifica en la CI_{50} , es decir, una inhibición del 50% para una diana molecular de interés.

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula o un sujeto en necesidad del mismo puede resultar en la modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una proteína metiltransferasa de interés.

La presente invención proporciona métodos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o métodos de identificar un compuesto de ensayo como un inhibidor de un mutante Y641 de EZH2. En un ejemplo, el método incluye combinar un mutante Y641 aislado de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupos metilo (tal como S-adenosilmetionina (SAM)), y un compuesto de ensayo, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 no metilada, H3-K27 monometilada, H3-K27 dimetilada, y cualquier combinación de los mismos; y realizar un ensayo para detectar la metilación de H3-K27 en el sustrato de histona, identificando de este modo el compuesto de ensayo como un inhibidor del mutante Y641 de EZH2 cuando la metilación de H3-K27 en presencia del compuesto de ensayo es menor que la metilación de H3-K27 en ausencia del compuesto de ensayo. El ensayo para detectar la metilación de H3-K27 se puede seleccionar para medir la tasa de metilación, el grado de metilación, o tanto la tasa como el grado de metilación.

El mutante Y641 de EZH2 se aísla como un complejo de PRC2 o equivalente funcional del mismo. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "aislado" significa separado sustancialmente de otros componentes con los que el complejo se puede encontrar como se produce en la naturaleza. Un compuesto puede ser aislado sin necesariamente ser purificado. En una realización, el mutante de EZH2 se aisló en forma de un complejo de un mutante Y641 de EZH2 junto con EED y SUZ12. En otra realización, el mutante de EZH2 se aisló en forma de un complejo de un mutante Y641 de EZH2 junto con EED, SUZ12 y RbAp48. En condiciones apropiadas, un complejo PRC2 o equivalente funcional del mismo exhibe actividad histona metiltransferasa para H3-K27. En una realización, el complejo se compone de polipéptidos componentes expresados de forma recombinante, por ejemplo, EZH2, EED, SUZ12, con o sin RbAp48.

El mutante Y641 aislado de EZH2 se combina con un sustrato de histona. Un sustrato de histona incluye cualquier fuente adecuada de polipéptidos histona o fragmentos de los mismos que puede servir como sustrato para EZH2. En una realización, el sustrato de histona incluye histonas aisladas de un sujeto. Las histonas se pueden aislar a partir de células de un sujeto utilizando cualquier método adecuado; tales métodos son bien conocidos por personas expertas en la técnica y no necesitan ser especificados más aquí. Véase, por ejemplo, Fang et al. (2004) *Methods Enzymol* 377:213-26. De acuerdo con los Ejemplos que figuran más adelante, en una realización el sustrato de histona se proporciona como nucleosomas. De acuerdo con los Ejemplos que figuran más adelante, en una realización el sustrato de histona se proporciona como nucleosomas de eritrocitos aviares (pollo).

El sustrato de histona, así proporcionado, puede incluir una mezcla de estados de modificación de las histonas, incluyendo diversos estados de metilación de H3-K27 tal como se juzga transferencia Western con anticuerpos específicos del estado de metilación de H3-K27. En un ejemplo, el sustrato de histona puede proporcionarse como histona H3 de longitud completa purificada. Tal histona H3 de longitud completa purificada se puede proporcionar como una preparación homogénea con respecto a los estados de metilación de H3-K27, o como una mezcla de diversos estados de metilación de H3-K27. Preparaciones homogéneas de la histona H3 aislada respecto de los estados de metilación de H3-K27 se pueden preparar, en parte, por el paso sobre una columna de inmunoafinidad cargada con anticuerpos específicos del estado de metilación de H3-K27 adecuados o por inmunoprecipitación utilizando perlas magnéticas recubiertas con anticuerpos específicos del estado de metilación de H3-K27 adecuados H3-K27. Alternativamente, o además, el estado de metilación de H3-K27 se puede caracterizar como parte de la realización del ensayo. Por ejemplo, el material de partida sustrato de histona puede ser caracterizado como que contiene 50 por ciento de H3-K27 no metilado, 40 por ciento de H3-K27 monometilado, 10 por ciento de H3-K27 dimetilado y 0 por ciento de H3-K27 trimetilado.

El sustrato de histona incluye un banco de péptidos o un péptido adecuado que comprende una o más secuencias de aminoácidos relacionadas con la histona H3, incluyendo, en particular, una secuencia que abarca H3-K27. Por ejemplo, el sustrato de histona es un fragmento peptídico que corresponde a los residuos de aminoácidos 21-44 de la histona H3. El banco de péptidos o el péptido se pueden preparar mediante síntesis de péptidos de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica, y opcionalmente modificadas con el fin de incorporar cualquier grado deseado de metilación de la lisina correspondiente a H3-K27. Tal como se describe en los Ejemplos que figuran más adelante, dichos péptidos pueden también ser modificado para incorporar un marcador, tal como biotina, útil en la

realización de ensayos de aguas abajo. En un ejemplo, el marcador se añade al amino N-terminal del o de los péptidos. En un ejemplo, el marcador está adjuntado carboxi C-terminal del o de los péptidos.

La detección de metilación de H3-K27 se puede conseguir utilizando cualquier método adecuado. En una realización, la fuente de grupos metilo donantes incluye grupos metilo que están marcados con un marcador detectable. El marcador detectable en una realización es un marcador isotópico, p. ej., tritio. Otros tipos de marcadores pueden incluir, por ejemplo, marcadores fluorescentes.

La detección de la formación de H3-K27 trimetilada se puede realizar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, la detección de la formación de H3-K27 trimetilada se puede lograr utilizando un ensayo para detectar la incorporación de grupos metilo marcados, tales como los descritos anteriormente, opcionalmente en combinación con un método cromatográfico o de otro tipo para separar los productos marcados por tamaño, p. ej., electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE), electroforesis capilar (CE) o cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Alternativamente, o además, la detección de la formación de H3-K27 trimetilada se puede realizar utilizando anticuerpos que son específicos para H3-K27 trimetilada.

La detección de la conversión de H3-K27 monometilada a H3-K27 dimetilada se puede lograr utilizando cualquier método adecuado. En una realización, la conversión se mide utilizando anticuerpos específicos para H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada. Por ejemplo, cantidades o concentraciones de partida de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada se pueden determinar utilizando anticuerpos adecuados específicos para H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada. Después de la combinación de enzima, sustrato, donante de grupos metilo y compuesto de ensayo, cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada pueden entonces determinarse utilizando anticuerpos apropiados específicos para H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada. El comienzo y las cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada se pueden comparar entonces. Alternativamente, o además, el comienzo y las cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada se pueden comparar entonces con cantidades o concentraciones correspondientes de un control negativo. Una reacción de control negativo, en la que en el ensayo no está incluido agente de ensayo, se puede ejecutar en paralelo o como un control histórico. Los resultados de dicha reacción de control pueden ser restados, opcionalmente, de los resultados correspondientes de la reacción experimental antes de o en unión con la realización de la comparación mencionada anteriormente.

Debido a que la forma dimetilada de H3-K27 puede ser metilada adicionalmente en el mismo ensayo, puede parecer que una reducción en la cantidad o concentración de H3-K27 monometilada no se corresponda directamente con un aumento en la H3-K27 dimetilada. En este caso, se puede suponer, sin embargo, que una reducción en la cantidad o concentración de H3-K27 monometilada es, por sí misma, un reflejo de la conversión de H3-K27 monometilada en H3-K27 dimetilada.

La detección de conversión de H3-K27 dimetilada en H3-K27 trimetilada se puede lograr utilizando cualquier método adecuado. En una realización, la conversión se mide utilizando anticuerpos específicos para H3-K27 dimetilada y H3-K27 trimetilada. Por ejemplo, cantidades o concentraciones de partida de H3-K27 dimetilada y H3-K27 trimetilada se pueden determinar utilizando anticuerpos adecuados específicos para H3-K27 dimetilada y H3-K27 trimetilada. Después de la combinación de enzima, sustrato y compuesto de ensayo, cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 monometilada y H3-K27 trimetilada pueden entonces determinarse utilizando anticuerpos apropiados específico para H3-K27 dimetilada y H3-K27 trimetilada. El comienzo y las cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 dimetilada y H3-K27 trimetilada se pueden comparar entonces. Alternativamente, o además, el comienzo y las cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 dimetilada y H3-K27 trimetilada se pueden comparar entonces con cantidades de concentraciones correspondientes de un control negativo. Una reacción de control negativo, en la que en el ensayo no está incluido agente de ensayo, se puede ejecutar en paralelo o como un control histórico. Los resultados de dicha reacción de control pueden ser restados, opcionalmente, de los resultados correspondientes de la reacción experimental antes de o en unión con la realización de la comparación mencionada anteriormente.

Un agente de ensayo se identifica como un inhibidor del mutante Y641 de EZH2 cuando la metilación de H3-K27 con el compuesto de ensayo es menor que la metilación de H3-K27 sin el compuesto de ensayo. En una realización, un agente de ensayo se identifica como un inhibidor del mutante Y641 de EZH2 cuando la formación de H3-K27 trimetilada en presencia del compuesto de ensayo es menor que la formación de H3-K27 trimetilada en ausencia del compuesto de ensayo.

La presente invención también proporciona un método para identificar un inhibidor selectivo de un mutante Y641 de EZH2. El método incluye combinar un Y641 aislado mutante de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupos metilo (p. ej., SAM) y un compuesto de ensayo, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilada, H3-K27 dimetilada y una combinación de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada, formando de este modo una mezcla de ensayo; combinar un EZH2 aislado de tipo salvaje con un sustrato de histona, un donante de grupos metilo (p. ej., SAM) y un compuesto de ensayo, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilada, H3-K27 dimetilada y una combinación de H3-K27 monometilada y H3-K27 dimetilada, formando de este modo una mezcla de control; realizar un ensayo para detectar la trimetilación del sustrato de histona en cada una de la mezcla de ensayo y la mezcla de control; calcular la relación de (a) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 y el compuesto de ensayo (M+) a (b) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 sin el compuesto de ensayo (M-); calcular la relación de (c) trimetilación con EZH2 de tipo salvaje y el compuesto de ensayo (WT+) a (d) trimetilación con EZH2 de tipo salvaje sin el compuesto de ensayo (WT-); comparar la relación (a)/(b) con la relación (c)/(d); e identificar el compuesto de ensayo como un inhibidor selectivo del Y641 mutante de EZH2 cuando la relación (a)/(b) es menor que la relación (c)/(d). En una realización, el método incluye, además, tener en cuenta un control negativo sin compuesto de ensayo para uno o ambos de la mezcla de ensayo y la mezcla control.

En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, p. ej., anticuerpos y antígenos. La fluorescencia se puede utilizar en la medición de la actividad enzimática en algunos ensayos. Tal como se utiliza en esta memoria, "fluorescencia" se refiere a un proceso mediante el cual una molécula emite un fotón como resultado de la absorción de un fotón incidente de energía más alta por parte de la misma molécula. Métodos específicos para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos descritos se describen en los ejemplos.

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula o un sujeto en necesidad del mismo puede resultar en la modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una diana intracelular (p. ej., sustrato). Varias dianas intracelulares pueden ser moduladas con los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero no limitados a la proteína metiltransferasa.

Activación se refiere a la colocación de una composición de materia (p. ej., proteína o ácido nucleico) en un estado adecuado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición de materia capaz de ser activada también tiene un estado no activado. Una composición de materia activa puede tener una función biológica inhibidora o estimuladora, o ambos.

La elevación se refiere a un aumento en la actividad biológica deseada de una composición de materia (p. ej., una proteína o un ácido nucleico). La elevación se puede producir a través de un aumento de la concentración de una composición de materia.

Tal como se utiliza en esta memoria, "una vía de verificación del ciclo celular" se refiere a una vía bioquímica que está implicada en la modulación de una verificación del ciclo celular. Una vía de verificación del ciclo celular puede tener efectos estimuladores o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden una verificación del ciclo celular. Una vía de verificación del ciclo celular se compone de al menos dos composiciones de materia, preferiblemente proteínas, las cuales contribuyen a la modulación de una verificación del ciclo celular. Una vía de verificación del ciclo celular se puede activar a través de una activación de uno o más miembros de la vía de verificación del ciclo celular. Preferiblemente, una vía de verificación del ciclo celular es una vía de señalización bioquímica.

Tal como se utiliza en esta memoria, "regulador de verificación del ciclo celular" se refiere a una composición de materia que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación de una verificación del ciclo celular. Un regulador de verificación del ciclo celular puede tener efectos estimuladores o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprende una verificación del ciclo celular. Un regulador de verificación del ciclo celular puede ser una proteína o no una proteína.

El tratamiento del cáncer o un trastorno proliferativo de células puede resultar en la muerte celular, y preferiblemente la muerte celular daría lugar a una disminución de al menos 10% en el número de células en una población. Más preferiblemente, la muerte celular significa una disminución de al menos 20%; más preferiblemente, una disminución de al menos 30%; más preferiblemente, una disminución de al menos 40%; más preferiblemente, una disminución de al menos 50%; más preferiblemente, una disminución de al menos 75%. El número de células en una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un número de células en una población se puede medir por

clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía óptica. Métodos para medir la muerte celular son como se muestran en Li et al., Proc Natl Acad Sci USA 100(5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

Preferiblemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, no sería significativamente citotóxica para las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no es significativamente citotóxica para las células normales, si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente efectiva no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no afecta significativamente la viabilidad de las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente efectiva no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células de cancerosas. La administración a un sujeto en necesidad del mismo de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular. Preferiblemente, la administración a un sujeto en necesidad del mismo de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, sería inducir la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular.

Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer (p. ej., el curso del cual puede ser influenciado por la modulación de la metilación de proteínas mediada por EZH2) mediante la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad del mismo, en donde la administración del compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en uno o más de lo siguiente : prevención de la proliferación de células cancerosas por la acumulación de células en una o más fases del ciclo celular (p. ej., G1, G1/S, G2/M), o la inducción de la senescencia celular, o la promoción de la diferenciación de células tumorales; promoción de la muerte celular en células cancerosas a través de la citotoxicidad, necrosis o apoptosis, sin una cantidad significativa de la muerte celular en las células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2. Tal como se utiliza en esta memoria, "índice terapéutico" es la dosis máxima tolerada dividida por la dosis eficaz. La presente descripción también se refiere a un método utilizado para identificar candidatos adecuados para el tratamiento o la prevención del cáncer.

Un experto en la técnica puede hacer referencia a textos de referencia generales para obtener descripciones detalladas de técnicas conocidas descritas en esta memoria o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3ª edición). Cold Spring Harbor Press. Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al, Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición (1990). A estos textos se puede, por supuesto, aludir también en la fabricación o el uso de un aspecto de la invención.

Tal como se utiliza en esta memoria, "terapia de combinación" o "co-terapia" incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la co-acción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación puede incluir, pero no se limita a la co-acción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo, típicamente, durante un período de tiempo definido (habitualmente minutos, horas, días o semanas, dependiendo de la combinación seleccionada). "Terapia de combinación" puede, pero generalmente no pretende abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidental y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

"Terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, en donde cada uno de los agentes terapéuticos se administra en un momento diferente, así como la

administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, mediante la administración al sujeto una única cápsula que tiene una relación fija de cada uno de los agentes terapéuticos o en múltiples cápsulas, individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada uno de los agentes terapéuticos puede efectuarse por cualquier vía apropiada, incluyendo, pero no limitado a vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y la absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrechamente crítica.

"Terapia de combinación" también abarca la administración de los agentes terapéuticos tal como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (p. ej., cirugía o tratamiento de radiación). En los casos en los que la terapia de combinación comprenda, además, un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse en cualquier momento adecuado, siempre que se consiga un efecto beneficioso de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se consigue todavía cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás durante días o incluso semanas.

Un compuesto de la presente invención o una sal, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (al que también se alude como un agente antineoplásico o agente anti-proliferativo) puede ser un agente alquilante; un antibiótico; un antimetabolito; un agente desintoxicante; un interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de histona desacetilasa; una hormona; un inhibidor mitótico; un inhibidor de MTOR; un inhibidor de multi-quinasa; un inhibidor de serina/treonina quinasa; inhibidores de la tirosina quinasa; un inhibidor de VEGF/VEGFR; un taxano o derivado de taxano, un inhibidor de aromatasa, una antraciclina, un fármaco de fijar como objetivo microtúbulos, un fármaco de topoisomerasa veneno, un inhibidor de una diana molecular o enzima (p. ej., una quinasa o una proteína metiltransferasa), un fármaco análogo de citidina o cualquier agente quimioterapéutico, anti-neoplásico o anti-proliferativo enumerado en www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

Agentes de alquilación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida (Cytosan; Neosar); clorambucilo (Leukeran); melfalán (Alkeran); carmustina (BiCNU); busulfán (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTIC-Dome); oxaliplatino (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfán (Myleran); carboplatino (Paraplatin); cisplatino (CDDP; Platinol); temozolomida (Temodar); tiotepa (Thiopex); bendamustina (Treanda); o estreptozocina (Zanosar).

Antibióticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a doxorubicina (Adriamicina); doxorubicina liposomal (Doxil); mitoxantrona (Novantrona); bleomicina (Blenoxano); daunorubicina (Cerubidina); daunorubicina liposomal (DaunoXome); dactinomicina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); idarubicina (Idamicina); plicamicina (Mitracina); mitomicina (Mutamicina); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).

Antimetabolitos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a fluorouracilo (Aduvix); capecitabina (Xeloda); hidroxiurea (Hydrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon); cladribina (Cladribina Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-T); decitabina (Dacogen); citarabina liposomal (DepoCyt); hidroxiurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); fioxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar); cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina (Tabloid); TS-1 o citarabina (Tarabine PFS).

Agentes de desintoxicación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex®).

Interferones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a interferón alfa-2b (Intron A) o interferón alfa-2a (Roferon-A).

Anticuerpos monoclonales o policlonales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a trastuzumab (Herceptina); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); tositumomab/iodine 131 tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.

- 5 Inhibidores de EGFR a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) o EKB-569.

Inhibidores de HER2 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a trastuzumab (Herceptina); lapatinib (Tykerb) o AC-480.

- 10 Inhibidores de la histona deacetilasa incluyen, pero no se limitan a vorinostat (Zolinza).

Hormonas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolide (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara); triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximesterona (Androxy; Halotestin); medroxiprogesterona (Provera, Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); abarelix (Plenaxis); o testolcatona (Teslac).

- 15 Inhibidores de la mitosis a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar SLP); vinblastina (Velban); etopósido (Toposar; Etopophos; VePesid); tenipósido (Vumon); ixabepilona (Ixempra); nocodazol; epotilona; vinorelbina (Navelbine); camptotecina (CPT); irinotecan (Campotosar); topotecan (Hicamtina); amsacrina o lamellarina D (LAM-D).

Inhibidores de MTOR a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); Rapamune, ridaforolimus; o AP23573.

Inhibidores de multi-quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a sorafenib (Nexavar®); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; ZD6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.

- 25 Inhibidores de serina/treonina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ruboxistaurin; eril/easudil hidrocloreuro; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitine); SNS- 032 (BMS-387032); PKC412; briostatina; KAI-9803, SF1126; VX-680; Azd115 Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP- 1347 o PD 332991.

- 30 Inhibidores de tirosina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptina); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.

- 35 Inhibidores de VEGF/VEGFR a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; o vandetinib.

Fármacos que fijan como objetivo microtúbulos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina.

Fármacos topoisomerasa veneno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a tenipósido, etopósido, adriamicina, camptotecina, daunorubicina, dactinomomicina, mitoxantrona, amsacrina, epirubicina e idarubicina.

- 40 Taxanos o derivados de taxano a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a paclitaxel y docetaxol.

Agentes quimioterapéuticos, anti-neoplásicos, anti-proliferativos generales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoïd); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren);

procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileukin diftotox (Ontak); porfímero (Photofrin); aldesleucina (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (tegafur 1M- 5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina 0,4M - oxonato de potasio 1M) o lovastatina.

- 5 En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citoquina tal como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). En otro aspecto, un compuesto de la presente invención, o una sal, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en combinación con radioterapia. La radioterapia se puede administrar también en combinación con un compuesto de la presente descripción y otro agente quimioterapéutico descrito en esta memoria como parte de una terapia de múltiples agentes. En aún otro aspecto,
- 10 un compuesto de la presente invención, o una sal, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en combinación con combinaciones de quimioterapia estándares tales como, pero no restringido a CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), cisplatino (CDDP), carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat potasio en una relación molar de 1:0,4:1), Campptecina-11 (CPT-11, Irinotecan o Camptosar™), CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, oncovin y prednisona o prednisolona), R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, oncovin, prednisona o prednisolona), o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

- 20 En realizaciones preferidas, un compuesto de la presente descripción, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con un inhibidor de una enzima, tal como un receptor o un no receptor quinasa. Receptor y no receptor quinasas son, por ejemplo, tirosina quinasas o serina/treonina quinasas. Inhibidores de quinasa descritos en esta memoria son moléculas pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos o anticuerpos.

- 25 Inhibidores de quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a Bevacizumab (fija como objetivo VEGF), BIBW 2992 (fija como objetivo EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbitux (fija como objetivo ERLB), Imatinib/Gleevec (fija como objetivo Bcr-Abl), Trastuzumab (fija como objetivo Erb2), Gefitinib/Iressa (fija como objetivo EGFR), Ranibizumab (fija como objetivo VEGF), Pegaptanib (fija como objetivo VEGF), Erlotinib/Tarceva (fija como objetivo Erb1), Nilotinib (fija como objetivo Bcr-Abl), Lapatinib (fija como objetivo Erb1 y Erb2/HER2), GW-572016/lapatinib ditosilato (fija como objetivo HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (fija como objetivo EGFR), Vandetinib (fija como objetivo RET/VEGFR), E7080 (fija múltiples objetivos, incluyendo RET y VEGFR), Herceptina (fija como objetivo HER2/Erb2), PKI-166 (fija como objetivo EGFR), Canertinib/CI-1033 (fija como objetivo EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (fija como objetivo EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (fija como objetivo EGFR), EKB-569 (fija como objetivo EGFR), Zd6474 (fija como objetivo EGFR y VEGFR), PKC-412 (fija como objetivo VEGFR y FLT3), Vatalanib/PTK787/ZK222584 (fija como objetivo VEGFR), CEP-701 (fija como objetivo FLT3), SU5614 (fija como objetivo FLT3), MLN518 (fija como objetivo FLT3), XL999 (fija como objetivo FLT3), VX-322 (fija como objetivo FLT3), Azd0530 (fija como objetivo SRC), BMS-354825 (fija como objetivo SRC), SKI-606 (fija como objetivo SRC), CP-690 (fija como objetivo JAK), AG-490 (fija como objetivo JAK), WHI-P154 (fija como objetivo JAK), WHI-P131 (fija como objetivo JAK), sorafenib/Nexavar (fija como objetivo RAF quinasa, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT, FLT-3 y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (fija como objetivo FLT3), AC-480 (fija como objetivo todas las proteínas "panHER"), Motesanib difosfato (fija como objetivo VEGF1-3, PDGFR y c-kit), Denosumab (fija como objetivo RANKL, inhibe SRC), AMG888 (fija como objetivo HER3) y AP24534 (fija múltiples objetivos, incluida Flt3).

- 45 Inhibidores de serina/treonina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a Rapamune (fija como objetivo mTOR/FRAP1), Deforolimus (fija como objetivo mTOR), Certican/Everolimus (fija como objetivo mTOR/FRAP1), AP23573 (fija como objetivo mTOR/FRAP1), hidrocloruro de Eri/ fasudil (fija como objetivo RHO), Flavopiridol (fija como objetivo CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitina (fija como objetivo CDK), SNS-032/BMS-387032 (fija como objetivo CDK), Ruboxistaurina (fija como objetivo PKC), Pkc412 (fija como objetivo PKC), Briostatina (fija como objetivo PKC), KAI-9803 (fija como objetivo PKC), SF1126 (fija como objetivo PI3K), VX-680 (fija como objetivo Aurora quinasa), Azd1152 (fija como objetivo Aurora quinasa), Arry-142886/AZD-6244 (fija como objetivo MAPA/MEK), SCIO-469 (fija como objetivo MAP/MEK), GW681323 (fija como objetivo MAP/MEK), CC-401 (fija como objetivo JNK), CEP-1347 (fija como objetivo JNK) y PD 332991 (fija como objetivo CDK).

- 55 El trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por EZH2 juega un papel puede ser una enfermedad neurológica. Los compuestos de esta descripción pueden, por lo tanto, utilizarse también para el tratamiento o el estudio de enfermedades neurológicas tales como epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar u otros trastornos psicológicos y/o psiquiátricos, neuropatías, atrofia del músculo esquelético y enfermedades neurodegenerativas, p.

ej., una enfermedad neurodegenerativa. Enfermedades neurodegenerativas a modo de ejemplo incluyen: la enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) y la enfermedad de Parkinson. Otra clase de enfermedades neurodegenerativas incluye enfermedades provocadas, al menos en parte, por la agregación de poliglutamina. Enfermedades de esta clase incluyen: enfermedades de Huntington, Atrofia Muscular Espinal Bulbar (SBMA o enfermedad de Kennedy), Atrofia Dentatorubropalidoluisiana (DRPLA), Ataxia Espinocerebelosa 1 (SCA 1), Ataxia espinocerebelosa 2 (SCA2), enfermedad de Machado-Joseph (MJD; SCA3), Ataxia Espinocerebelosa 6 (SCA6), Ataxia Espinocerebelosa 7 (SCA 7) y Ataxia Espinocerebelosa 12 (SCA 12).

Cualquier otra enfermedad en la que juega un papel la metilación epigenética, que está mediada por EZH2, puede ser tratable o prevenible utilizando los compuestos y métodos descritos en esta memoria, o dichas enfermedades y tratamientos potenciales de las mismas pueden ser estudiados con los compuestos descritos en esta memoria.

4. Composiciones Farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera Fórmula descrita en esta memoria en combinación con al menos un excipiente o soporte farmacéuticamente aceptable.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de dosificación a granel o unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (p. ej., una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que, a veces, es necesario realizar variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contempla una diversidad de vías, incluyendo la oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similares. Formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, sprays, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, soportes y/o formas de dosificación, que están dentro del alcance del criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, p. ej., intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (p. ej., inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosa. Disoluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil-parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

Un compuesto o composición farmacéutica de la invención se puede administrar a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos que se utilizan actualmente para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para el

tratamiento de cánceres, un compuesto de la invención puede ser inyectado directamente en los tumores, inyectado en el torrente sanguíneo o cavidades del cuerpo o por vía oral o se aplica a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para provocar efectos secundarios inaceptables. El estado de la afección patológica (p. ej., cáncer, precáncer y similares) y la salud del paciente, preferiblemente debe vigilarse estrechamente durante y a lo largo de un período razonable después del tratamiento.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, del tamaño y de la salud del sujeto; de la naturaleza y grado de la afección; y la terapéutica o combinación de terapéuticas seleccionadas para la administración. Cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina que está dentro de la habilidad y juicio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección a tratar es cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección a tratar es un trastorno proliferativo celular.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente en ensayos de cultivo celular, p. ej., de células neoplásicas, o en modelos animales, habitualmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo de animal también puede ser utilizado para determinar el intervalo de concentraciones y vía de administración apropiado. Tal información puede utilizarse entonces para determinar las dosis útiles y vías de administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación LD_{50}/ED_{50} . Se prefieren composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos grandes. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

La dosificación y administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Factores que se pueden tener en cuenta incluyen la gravedad del estado patológico, la salud general del sujeto, edad, peso y sexo del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación o combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y la tolerancia/respuesta al tratamiento. Composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la semi-vida y la tasa de aclaramiento de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención se pueden fabricar de una manera que se conoce generalmente, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más soportes farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son hidrosolubles) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El soporte puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol y sorbitol, y cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Disoluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión de carácter básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado en vacío y/o liofilización que proporciona un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una disolución previamente filtrada estéril del mismo.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un soporte comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden estar incluidos en cápsulas de gelatina o prensados en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar utilizando un soporte fluido para su uso como un colutorio, en el que el compuesto se aplica en el soporte fluido por vía oral y se agita y se expectora o se traga. Agentes de unión farmacéuticamente compatibles, y/o materiales adyuvantes pueden ser incluidos como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se suministran en forma de un spray de aerosol desde el recipiente o dispensador presurizado, que contiene un propulsor adecuado, p. ej., un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por vía transmucosal o transdérmica. Para la administración transmucosal o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal puede lograrse a través del uso de sprays nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas tal como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos pueden prepararse con soportes farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables, biocompatibles tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Métodos para la preparación de tales formulaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluyendo liposomas que fijan como objetivo células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) también se pueden utilizar como soportes farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en la patente de los EE.UU. N°. 4.522.811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas, adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular a conseguir.

En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la invención varían dependiendo del agente, la edad, peso y estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y juicio del médico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan a la dosis seleccionada. Generalmente, la dosis debería ser suficiente para dar lugar a una desaceleración, y preferiblemente a la regresión, el crecimiento de los tumores y provocando también preferiblemente la regresión completa del cáncer. Las dosis pueden variar de aproximadamente 0,01 mg/kg al día a aproximadamente 5000 mg/kg al día. En aspectos preferidos, las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 1 mg/kg al día a aproximadamente 1000 mg/kg al

día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 50 g/día; aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 g/día; aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 g/día; aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 g/día; o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g/día, en dosis únicas, divididas o continuas (dosis que pueden ser ajustadas al peso del paciente en kg, superficie específica corporal en m², y la edad en años). Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es la que proporciona una mejora objetivamente identificable como se ha indicado por el médico u otro observador cualificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente puede ser medida con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por el fracaso de los tumores a recurrir después de haber terminado el tratamiento. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "manera eficaz de dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces de formar además sales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

Tal como se utiliza en esta memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto original se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos de carácter básico tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos de carácter ácido tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano-sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano-disulfónico, 1,2-etano-sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los ácidos de aminas que se producen comúnmente, p. ej., glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-enol-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico, y similares. La presente invención también abarca sales formadas cuando un protón de carácter ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. En la forma de sal, se entiende que la relación del compuesto al catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier otra relación que no sea de 1:1. p. ej., 3:1, 2:1, 1:2 o 1:3.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en esta memoria, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar en forma de ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de funciones ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, p. ej., un éster metílico, etílico u otro éster. También, un grupo alcohol en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, p. ej., acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se utilizan indistintamente en esta memoria y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco parental activo in vivo. Dado que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (p. ej., solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente invención se destina a cubrir profármacos de los compuestos reivindicados actualmente, métodos de suministro de los mismos y composiciones que contienen los mismos. "Profármacos"

5 pretende incluir cualesquiera soportes unidos covalentemente que liberan un fármaco parental activo de la presente invención in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos en la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o in vivo, para dar el compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está unido a cualquier grupo que pueda ser escindido in vivo para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

10 Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (p. ej., acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (p. ej., N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (p. ej., ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (p. ej., N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos amino funcionales, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de cetona y grupos funcionales aldehído en los compuestos de la invención, y similares, Véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

15 Los compuestos, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto es administrado por vía oral. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de determinadas vías de administración.

20 El régimen de dosificación utilizando los compuestos se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario experto puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

25 Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en esta memoria, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se utilizan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Soportes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en esta memoria.

30 Todos los porcentajes y relaciones utilizados en esta memoria, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útil en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. Basado en la presente descripción, el experto puede identificar y utilizar otros componentes y metodología útiles para la práctica de la presente invención.

40 En los esquemas de síntesis descritos en esta memoria, los compuestos pueden extraerse con una configuración particular por simplicidad. Tales configuraciones particulares no deben interpretarse como limitantes de la invención a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluyen las mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero dado puede tener un nivel más alto de actividad que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

45 Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados por los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, se pueden caracterizar utilizando una diversidad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas se pueden caracterizar mediante ensayos convencionales, incluyendo pero no limitados a los ensayos descritos más adelante, para determinar si tienen una actividad, actividad de unión y/o especificidad de unión predichas.

50 Además, se puede utilizar un cribado de alto rendimiento para acelerar el análisis utilizando tales ensayos. Como resultado, puede ser posible rastrear rápidamente las moléculas descritas en esta memoria en cuanto a la actividad, utilizando técnicas conocidas en la técnica. Se describen metodologías generales para la realización del cribado de alto rendimiento, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y la patente de EE.UU.

Nº 5.763.263. Ensayos de alto rendimiento pueden utilizar una o más técnicas diferentes de ensayo, incluyendo, pero no limitado a, los descritos más adelante.

- 5 Habiendo ahora descrito la invención a modo de descripción escrita, los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede ponerse en práctica en una diversidad de formas de realización y que la descripción anterior y los ejemplos que figuran a continuación son para fines de ilustración y no de limitación de las reivindicaciones que siguen.

5. Ejemplos

Sección experimental general

RMN

- 10 Los espectros ^1H -RMN se tomaron utilizando CDCl_3 , a menos que se indique lo contrario y se registraron a 400 ó 500 MHz utilizando instrumentos de imán Varian u Oxford (500 MHz). Las multiplicidades indicadas son s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quint = quintete, sxt = sextete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes; br indica una señal ancha.

LCMS y HPLC

- 15 Shimadzu LC-Q, Shimadzu LCMS-2010EV o Acquity LC Ultra Performance. HPLC: Los productos se analizaron por Shimadzu SPD-20A con columna YMC ODS M80 de 150 x 4,5 mm o columna YMC-Pack Pro C18 150 x 4,6 mm a 1,0 mL/min.

La fase móvil era MeCN:H₂O = 3:2 (que contiene SDS al 0,3% y H₃PO₄ al 0,05%),

- 20 TFA al 0,05% en agua, TFA al 0,05% en acetonitrilo (gradiente inicial 20%, a continuación, TFA al 0,05%/MeCN a conc. a 95% en 3 min. mantener durante 0,5 min. a 3,51 a 4,50 min, luego TFA al 0,05%/MeCN conc. 20%).

Alternativamente, el LCMS, se utilizaron 2 métodos diferentes; el que más se utiliza es el pH alto (METCR1600) y el otro para los compuestos más estándares (METCR1416).

- 25 Ácido fórmico al 0,1% en agua - Fase móvil "A" ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo - Fase móvil "B" utilizando Waters Atlantis dC 18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 3 μm , con un Caudal = 0,6 mL/min Temperatura de la columna = 40°C; Tiempo (min) % de B 0,00 min 5% de B. 5,0 min 100% de B, 5,4 min y 100% de B y 42 min 5% de B

Método de 3,5 minutos se refiere a Atlantis dC18, 2,1 mm x 50 mm, columna de 3 μm , Caudal de 1 mL/min a 40°C. Fase móvil A ácido fórmico (aq.) 0,1% fase móvil B ácido fórmico (MeCN) 0,1%, inyección 3 mL, gradiente 0 min (5% orgánico), 2,5 min (100% orgánico), 2,7 min (100 % orgánico), 2,71 min (5% orgánico), 3,5 min (5% orgánico)

- 30 Método de 7,0 minutos se refiere a Atlantis dC18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 3 mm, Caudal de 0,6 mL/min a 40°C. Fase móvil A ácido fórmico (aq.) 0,1% fase móvil B ácido fórmico (MeCN) 0,1%, inyección 3 mL, gradiente 0 min (5% orgánico), 5 min (100% orgánico), 5,4 min (100 % orgánico), 5,42 min (5% orgánico), 7 min (5% orgánico)

Tanto el método de 3,5 como el de 7 minutos se realizaron en un sistema MS 18 Shimadzu LCMS-2010EV o un sistema MS 19 Shimadzu LCMS-2010EV utilizando bombas LC-20AB y detectores SPD-M20A PDA.

- 35 Los productos se purificaron por HPLC/MS utilizando el sistema de autopurificación de Waters con detector de masas 3100.

El análisis por HPLC también puede ser realizado en un Shimadzu LC-2010 CHT utilizando una columna YMC ODS-A, C18, (150x4,6x5 mm) a temperatura ambiente con un Caudal de 1,4 mL/min. Se utiliza un volumen de inyección de 10 mL y la detección se produce a través de UV/PDA. La fase móvil A es TFA al 0,05% en agua y la fase móvil B

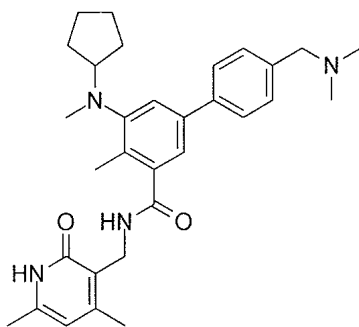
es TFA al 0,05% en acetonitrilo con un programa de gradiente de inicial 5% de B a 95% de B en 8 min, mantener durante 1,5 min a 9,51 a 12 min B. conc. 0,5%. El diluyente es la fase móvil.

Otro

- 5 Cromatografía en columna de resolución instantánea automatizada se realizó en un Biotage Isolera versión 4. Cartucho SNAP de 10 g que funciona a 12 mL/min o un cartucho SNAP de 25 g que funciona a 25 mL/min y detección a 254 nm y 280 nm.

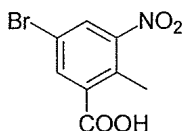
La selección de reducciones de nitrilo se puede realizar en un ThalesNano H-Cube® de acuerdo con las condiciones descritas en el procedimiento experimental.

- 10 Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 1: 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropuridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



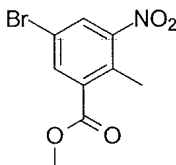
Compuesto 1

Etapla 1: Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico



- 15 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL), 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) se añadió en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Al finalizar, la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró, el residuo resultante se lavó con agua y se secó en vacío para dar el compuesto deseado (71,7 g, 100%).

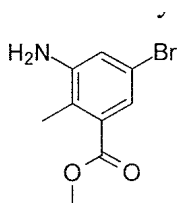
- 20 Etapla 2: Síntesis de bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el sólido precipitado se filtró, el residuo se lavó con

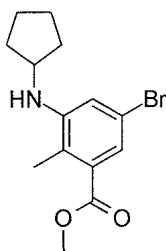
dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto bruto deseado (302 g, 99%).

Etapa 3: 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo



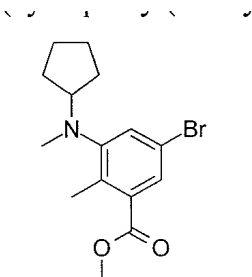
- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL), se añadieron bajo agitación cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y polvo de hierro (93,3 g, 1636 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite dando un líquido de lavado de agua y acetato de etilo y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado.

10 Etapa 4: 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo



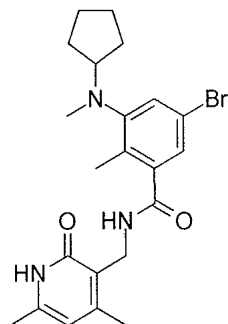
- 15 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,3 g, 1,33 mmol) y ciclopentanona (0,56 g, 6,6 mmol) en metanol (3 mL), se añadió ácido acético (0,159 g, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0,208 g, 3,3 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

Etapa 5: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 20 A una disolución agitada 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo en bruto (0,7 g, 2,25 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió carbonato de cesio (1,47 g, 4,50 mmol) y yoduro de metilo (1,6 g, 11,26 mmol); la masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (0,6 g, 82%).

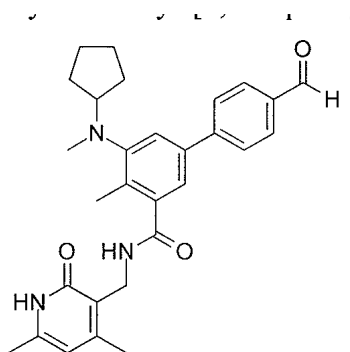
Etapa 6: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



5

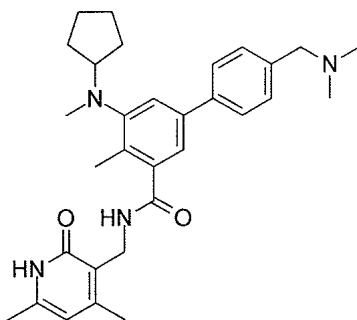
10

Etapa 7: Síntesis de 5-bifenil]-3-carboxamida



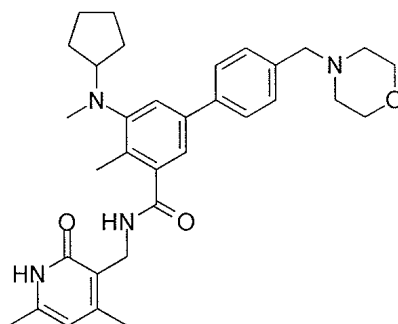
15

20



A una disolución agitada de 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,1 g, 0,212 mmol) y N,N-dimetilamina (0,047 g, 1,06 mmol) en metanol (3 mL), se añadió ácido acético (0,1 g, 0,21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,033 g, 0,53 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto deseado (0,04 g, 37%). LCMS: 501,39 (M+1)⁺; HPLC 90,78% (a 254 nm) (R_t: 4,171; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,52 (t, 1H, J=7,2 Hz), 3,04 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,70-1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 4H).

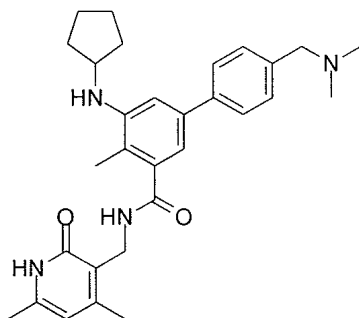
Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 2: 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 2

Una disolución de 5-bromo-5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (1,2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Luego se añadió una disolución de Na₂CO₃ 2 M a la misma (3,6 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de finalizada la reacción, se añadió agua a la misma y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, secaron sobre sulfato sódico anhidro Na₂SO₄, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para dar el compuesto deseado (0,02 g, 16%). LCMS: 543,22 (M+1)⁺; HPLC 99,53% (a 254 nm) (R_t: 4,181; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46(s, 1H), 8,17 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,44-3,57 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,69-1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 3: Síntesis de 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 3

5 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-2-metilbenzamida

NaOH acuoso (0,1 g, 2,5 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,39 g, 1,25 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó bajo presión reducida, y la disolución se acidificó utilizando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se concentraron para dar el ácido deseado (0,26 g, 0,82 mmol). El ácido se disolvió en DMSO (3 mL) y 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(H)-ona (0,25 g, 1,68 mmol) y se añadió a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir a la misma PYBOP (0,65 g, 1,26 mmol) y se continuó la agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, y este sólido se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,178 g, 50%).

Etapa 2 Síntesis de 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3carboxamida

Una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-formilfenil) borónico (1,2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Luego, se añadió disolución de Na₂CO₃ 2 M (3,6 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar agua a temperatura ambiente se añadió a la mezcla y a continuación, el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para dar 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-3-il) metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

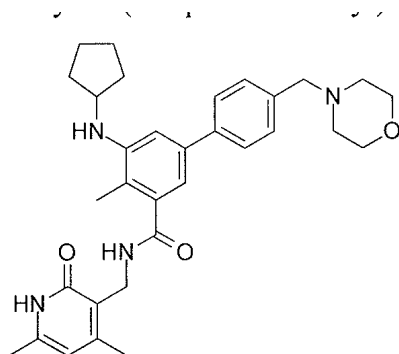
Etapa 3: 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'- ((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución agitada de 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,11 g 0,24 mmol) y N,N-dimetilamina (0,044 g, 1,2 mmol) en metanol (3 mL) se añadió ácido acético (0,014 g, 0,24 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,030 g, 0,48 mmol) y la disolución se agitó durante la noche. El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'- ((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida deseado.

LCMS: 486,21 (M+1)⁺; HPLC 99,84% (a 254 nm) (R_i: 4,799; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal:

1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 7,62 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,44 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,65 (d, 1H, J=6,4 Hz), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,89 (d, 2H, J= 5,2 Hz), 2,49 (7H fusionado en el pico del disolvente), 1,98-2,19 (m, 11H), 1,55-1,70 (m, 6H).

- 5 Ejemplo 4: Síntesis de 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

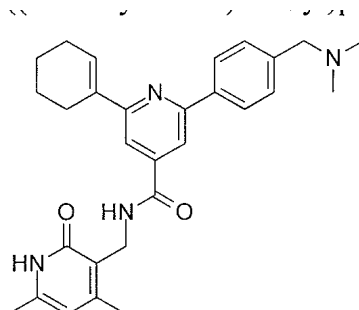


Compuesto 4

- 10 Una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-morfolinometil)fenilborónico (1,2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Luego, se añadió disolución de Na_2CO_3 2 M (3,6 equiv.) a la misma y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de finalizada la reacción, se añadió agua a la misma y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el material
- 15 bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para dar 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida que se purificó adicionalmente utilizando HPLC preparativa que dio la sal de TFA.

- 20 LCMS: 529,30 ($\text{M}+1$) $^+$; HPLC 99,46% (a 254 nm) (R_f : 4,782; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, J=8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,89-3,98 (m, 3H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,55 (s, 4H).

- 25 Ejemplo 5: Síntesis de ácido 2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida



Compuesto 5

Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-6-(4-hidroximetil)fenil)isonicotinato de metilo

Una disolución 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4,85 mmol), ácido borónico (0,73 g, 4,8 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 g, 0,218 mmol) en THF (20 mL) se desgasificó durante 15 min. Luego se añadió Cs_2CO_3 y la masa de reacción se purgó de nuevo durante 10 min. La reacción se calentó a 70°C durante 2 h. Tras la compleción, la masa de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 2-cloro-6-(4-hidroximetil)fenil)isonicotinato de metilo (0,45 g, 33%).

Etapa 2: Síntesis de 2-(4-(bromometil)fenil)-6-cloroisonicotinato de metilo

A una disolución de 2-cloro-6-(4-hidroximetil)fenil)isonicotinato de metilo (0,67 g, 2,418 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron a 0°C trifenilfosfina (1 g, 3,86 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,63 g, 3,87 mmol) y la masa de reacción se agitó durante una noche a r.t.. Tras la compleción, la masa de reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 2-(4-(bromometil)fenil)-6-cloroisonicotinato de metilo (0,53 g, 64%).

Etapa 3: Síntesis de 2-cloro-6-(4-(dimetilamino)metil)fenil)isonicotinato de metilo

A una disolución de 2-(4-(bromometil)fenil)-6-cloroisonicotinato de metilo (0,533 g, 1,56 mmol) en THF se añadió dimetilamina (7,8 mL, disolución 2 M en THF) y la reacción se agitó a r.t. durante la noche. Tras la compleción, la masa de reacción se concentró y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinato de metilo puro (0,48 g, 99%).

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il))metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida

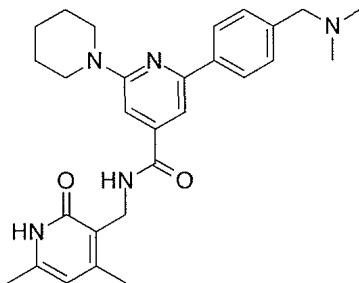
A una disolución de 2-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinato de metilo (0,48 g, 1,578 mmol) en etanol (5 mL), se añadió NaOH (0,094 g, 2,368 mmol), disuelto en agua (1 mL) y la masa de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter y se acidificó con HCl 1N hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 5-6. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM y las capas orgánicas reunidas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido (0,47 g, en bruto) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de este ácido (0,47 g, 1,64 mmol) en DMSO (4 mL), se añadió PyBOP (1,26 g, 2,43 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 15 min. Luego, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)ona (0,49 g, 3,28 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y se residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroxipiridin-3-il))metil)-6-(4((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida (0,3 g, 43,6%).

Etapa 5: Síntesis de 2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il))metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida

A una disolución agitada de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il))metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida (0,11 g, 0,25 mmol), ácido borónico (0,059 g, 0,27 mmol) en dioxano/mezcla de agua (3 mL + 1,5 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,098 g, 3,6 mmol) y la masa de reacción se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,028 g, 0,025 mmol) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il))metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida.

Datos analíticos: LCMS: 471,30 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 95,64% (a 254 nm) (R_t : 5,661; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,52 (s, 1 H), 8,79 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J= 7,60 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J= 7,60 Hz), 6,90 (bs, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,34 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,56 (bs, 2H), 2,26 (bs, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida



Compuesto 6

5 Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-6-(piperidin-1-il)isonicotinato de metilo

Una disolución de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4,85 mmol), piperidina (0,61 g 7,28 mmol), K₂CO₃ (1,38 g, 9,7 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a 90°C durante 20 h. Después de finalizada la reacción, la masa de reacción se filtró, el filtrado se concentró y purificó por columna para obtener 2-cloro-6-(piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (1,23 g, 90%).

10 Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida

A una disolución de 2-cloro-6-(piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (1,1 g, 4,33 mmol) en etanol (10 mL), se añadió NaOH (0,207 g, 5,196 mmol), disuelto en agua (2 mL) y la masa de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Al finalizar, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter y se acidificó con HCl 1N hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 5-6. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y finalmente se secó bajo presión reducida para proporcionar el ácido (0,92 g, 89%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de este ácido (0,9 g, 3,75 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió PyBOP (3,9 g, 7,5 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 15 min. Luego, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)ona (1,5 g, 10 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y el sólido que precipitó se filtro, se lavó con agua y se secó para obtener 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (1 g, 74%).

Etapa 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida

A una disolución agitada de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (0,6 g, 1,6 mmol), ácido borónico (0,263 g, 1,76 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 mL + 5 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,61 g, 5,76 mmol) y la masa de reacción se purgó durante 15 min con argón. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,184 g, 0,16 mmol) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (0,5 g, 71%).

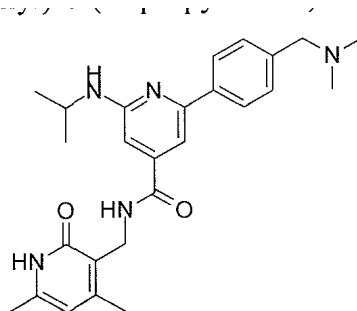
Etapa 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida

A una disolución de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (0,2 g, 0,45 mmol) en metanol (12 mL), se añadieron dimetilamina (2,6 mL, 4,5 mmol, disolución 2M en THF) y ácido acético (0,02 g, 0,45 mmol) y la masa de reacción se agitó a r.t. durante 90 min. A continuación, la masa de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,056 g, 0,9 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se agitó a r.t. durante una noche. Al finalizar, el disolvente se separó bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas reunidas en acetato de etilo se secaron sobre sulfato de

sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida

Datos analíticos: LCMS: 474,30 (M+1)⁺; HPLC 99,15% (a 254 nm) (R_t: 5,257; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,50 (s, 1H), 8,61 (t, 1H, J=4,4 Hz), 8,03 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,13 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,32 (d, 2H, J=4 Hz), 3,63 (bs, 6H), 2,26 (bs, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,59 (bs, 6H).

Ejemplo 7: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida



Compuesto 7

Etapas 1: Síntesis de 2-cloro-6-(isopropilamino) isonicotinato de metilo

Una disolución de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4,85 mmol), isopropilamina (0,286 g, 4,85 mmol), Cs₂CO₃ (2,06 g, 6,3 mmol) en tolueno (30 mL) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,108 g, 0,485 mmol) y BINAP (0,3 g, 0,485 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se agitó a 80°C durante 6 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el residuo se lavó a fondo con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se concentraron y purificaron por columna sobre gel de sílice para obtener 2-cloro-6-(isopropilamino)isonicotinato de metilo puro (0,3 g, 27,27%).

Etapas 2: Síntesis de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(isopropilamino) isonicotinamida

A una disolución de 2-cloro-6-(isopropilamino)isonicotinato de metilo (0,393 g, 1,7 mmol) en etanol (4 mL), se añadieron NaOH (0,082 g, 2,06 mmol), agua (0,8 mL) y la masa de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 5-6. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y finalmente se secó bajo presión reducida para proporcionar el ácido (0,36 g, 97%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución de este ácido (0,36 g, 1,68 mmol) en DMSO (1,5 mL) se añadió PyBOP (1,3 g, 2,5 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 15 min. Luego se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,383 g, 2,5 mmol) y se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida bruta (0,58 g, 100%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida

A una disolución agitada de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(isopropilamino) isonicotinamida (0,58 g, 1,67 mmol), ácido borónico (0,277 g, 1,84 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (7 mL + 3 mL) se añadió Na₂CO₃ (0,64 g, 6,037 mmol) y la masa de reacción se purgó durante 15 min con argón. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,194 g, 0,168 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa

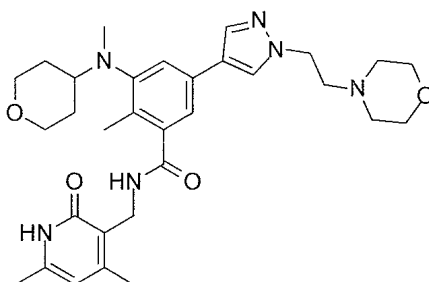
de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil-6-(isopropilamino)isonicotinamida (0,6 g, 85,7%).

Etapla 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida

A una disolución de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida (0,6 g, 1,44 mmol) en metanol (6 mL), se añadieron dimetilamina (7,1 mL, 14,33 mmol, disolución 2 M en THF) y ácido acético (0,086 g, 1,44 mmol) y la masa de reacción se agitó a r.t. durante 1 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,18 g, 2,8 mmol) se agitó a r.t. durante 2 h. Tras la compleción, el disolvente se separó bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas reunidas en acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por HPLC prep obteniéndose molécula. diana. Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida en forma de un sólido amarillo claro.

Datos analíticos: LCMS: 448,25 (M+1)⁺; HPLC 96,22% (a 254 nm) (R_t: 4,170; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,01 (d, 2H, J=8 Hz), 7,67 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17-4,1 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, J=6H).

Ejemplo 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 8

Etapla 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2,5 g, 10,2 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,3 g, 13,3 mmol) en metanol (20 mL), se añadió ácido acético (0,61 g, 10,2 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 20,48 mmol) a 0°C y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separó bajo presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (2,2 g, 66%).

Etapla 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1,0 g, 3,15 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se añadió carbonato de cesio (1,97 g, 6,10 mmol) y yoduro de metilo (2,15 g, 15,27 mmol), resultando una disolución que se calentó a 80°C durante 20 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente, filtró, y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se purificó por

cromatografía en columna para dar 5-bromo-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,82 g, 80%).

Etapla 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

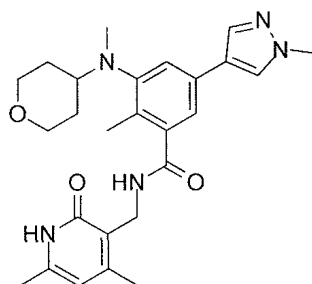
- 5 Se añadió NaOH acuoso (0,19 g, 4,89 mmol) a una disolución de 5-bromo-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,82 g, 2,4 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó bajo presión reducida y la disolución se acidificó utilizando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron para dar el ácido correspondiente (0,70 g). El ácido se disolvió luego en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,74 g, 4,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió PyBOP (1,9 g, 3,6 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. La disolución se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y lavó con acetonitrilo, seguido de purificación en columna de cromatografía para proporcionar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0,6 g, 54%).

- 15 Etapla 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida

- A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1,2 equiv) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La disolución se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/ DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida deseado (0,045 g, 36,9%).

- LCMS: 563,00 (M+1)⁺; HPLC 99,26% (a 254 nm) (R_i: 3,774; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,21 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,85 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,54 (t, 4H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,72 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,40 (bs, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,59 (m, 4H).

Ejemplo 9: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



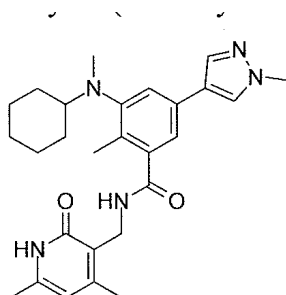
Compuesto 9

- A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv) y 1 metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La

disolución se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% /DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar la N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida deseada (0,02 g, 20%).

LCMS: 464,30 (M+1)⁺; HPLC 97,80% (a 254 nm) (R_i: 4,286; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,83-3,86 (m, 5H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58 (m, 4H).

Ejemplo 10: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 10

Etapas 1: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 20,6 mmol) y ciclohexanona (4,03 g, 41,0 mmol) en metanol (50 mL), se añadió ácido acético (0,247 g, 2,06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (1,55 g, 24,6 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó bajo presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2,75 g, 41%).

Etapas 2: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2,75 g, 8,45 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se añadieron carbonato de cesio (5,45 g, 16,9 mmol) y yoduro de metilo (6 g, 42,3 mmol); resultando una disolución que se calentó a 80°C durante 20 h. Tras la compleción, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y filtró, y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2,5 g, 87%).

Etapas 3: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

Se añadió NaOH acuoso (0,55 g, 14,7 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)benzoato de metilo (2,5 g, 7,35 mmol) en MeOH (15 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción de la reacción, el etanol se separó bajo presión reducida y la disolución se acidificó utilizando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron para dar el ácido correspondiente (2,5 g, 87%). El ácido se disolvió luego en DMSO (20 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2,34 g, 15,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de añadir PyBOP (5,85 g, 11,05 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. La disolución se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y lavó con acetonitrilo, seguido de purificación en columna de

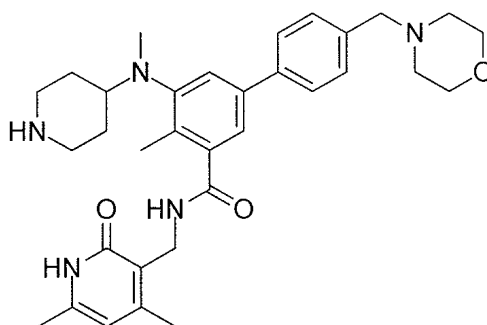
cromatografía para proporcionar 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1,5 g, 44,19%).

Etapla 4: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,2 equiv) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó durante 15 min con argón. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (0,02 g, 20%).

15 LCMS: 462,40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 88,48% (a 254 nm) (R_t : 4,683; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A: TFA al 0,05% en agua / B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,71 (t, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 4H), 1,53-1,55 (m, 1 H), 1,39-1,41 (m, 2H), 1,06-1,19 (m, 3H).

- 20 Ejemplo 11 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(metil(piperidin-4-il) amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 11

Etapla 1 Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo

- 25 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 20,6 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (8,2 g, 41,0 mmol) en metanol (50 mL), se añadió ácido acético (1,2 g, 20,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,55 g, 24,6 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo.

- 30 Etapla 2: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo

- 35 A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (3,0 g, 7,06 mmol) en acetonitrilo (25 mL), se añadieron carbonato de cesio (4,57 g, 14,1 mmol) y yoduro de metilo (5,0 g, 35,2 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil (metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (2,5 g, 81%).

Etapla 3: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino-carboxilato de etilo de terc.-butilo

Se añadió NaOH acuoso (0,37 g, 9,38 mmol) a una disolución de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se eliminó bajo presión reducida y la disolución se acidificó utilizando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron para dar el ácido correspondiente (1,7 g, 70%). El ácido se disolvió luego en DMSO (10 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,42 g, 9,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, antes de añadir PyBOP (3,66 g, 7,04 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y lavó con acetonitrilo, seguido de purificación en columna de cromatografía para proporcionar 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino-carboxilato de etilo de terc.-butilo (1,3 g, 50%).

Etapla 4: Síntesis de terc-butil 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo

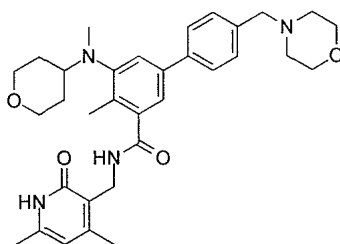
A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (1 equiv) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo.

Etapla 5: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Una disolución agitada de 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (1 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la disolución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 86%).

LCMS: 558,45 (M+1)⁺; HPLC 98,81% (a 254 nm) (R_i: 4,009; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 10,1 (bs, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16 (t, 2H), 7,77 (d, 2H, J=8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,33 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=19,2 Hz), 3,96 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,89-2,91 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 4H).

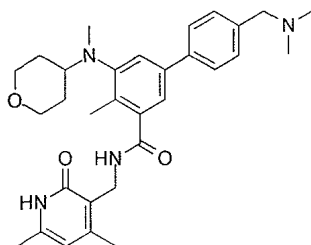
Ejemplo 12 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 12

A una disolución agitada de 5-bromo- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,065 g, 55%). LCMS: 559,35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 99,26% (a 254 nm) (R_t : 3,983; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,36 (d, 3H, J=8,4 Hz), 7,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,57 (m, 3H), 3,48 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 4H).

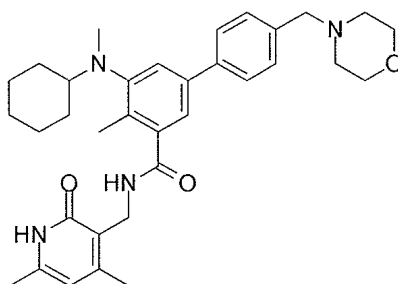
Ejemplo 13 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-(dimetilamino)metil)-4-metil-5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 13

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4, 6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv) y N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1,2 equiv) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó durante 15 min con argón. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título. LCMS: 517,30 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,12% (a 254 nm) (R_t : 3,972; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,84 (d, 2H, J=10,8 Hz), 3,42 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (3H fusionado en el pico del disolvente), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 4H).

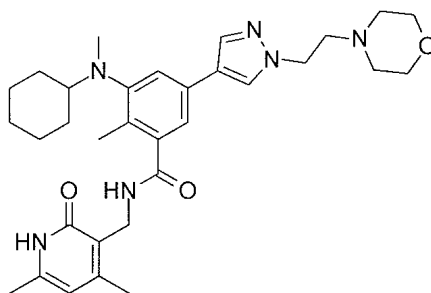
Ejemplo 14 Síntesis de 5-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 14

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó durante 15 min con argón. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el material bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (0,070 g, rendimiento 29%). LCMS: 557,40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,83% (a 254 nm) (R_t : 4,303; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,15 (t, 1H, J=4 Hz), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,36 (d, 2H, J=8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,74 (t, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,71 (m, 3H), 1,53-1,56 (m, 2H), 1,41-1,44 (m, 2H), 1,10-1,23 (m, 3H).

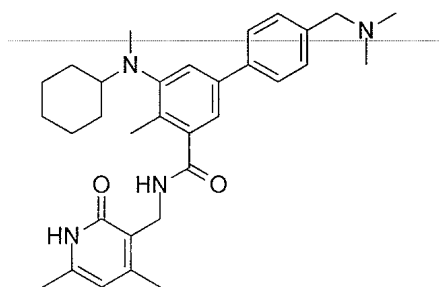
Ejemplo 15: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 15

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y ácido (1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)borónico (1,2 equiv.) en mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y la disolución se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 25% de rendimiento). LCMS: 561,35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 96,87 (a 254 nm) (R_t : 4,209; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,21 (t, 2H, J=6 Hz), 3,54 (m, 4H), 2,72 (t, 2H, J=6,8 Hz), 2,61 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,53-1,56 (m, 3H), 1,10-1,23 (m, 4H).

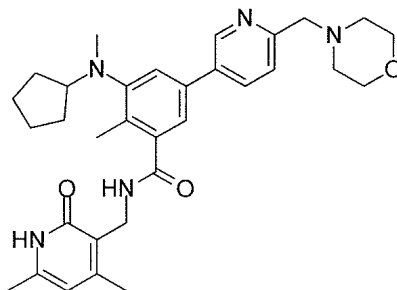
Ejemplo 16 Síntesis de 5-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 16

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y ácido (4-((dimetilamino)metil)fenil)borónico (1,2 equiv) en mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y la disolución se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,065 g, 29% de rendimiento). LCMS: 515,40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 96,73 (a 254 nm) (R_f : 4,362; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,64 (d, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,45 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, $J=4,4$ Hz), 2,75 (t, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 4H), 1,53-1,56 (m, 1H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,10-1,23 (m, 4H). [1H fusionado en pico de disolvente].

Ejemplo 17: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 17

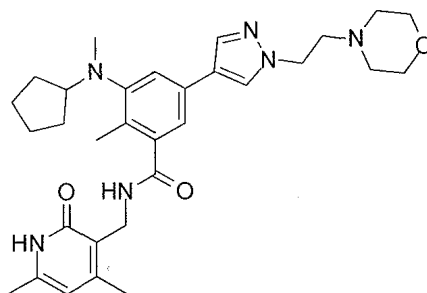
Etapla 1: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,5 g, 1,12 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,39 g, 1,68 mmol) en una mezcla de dioxano / agua (15 mL + 3 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,42 g, 4,09 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,130 g, 0,112 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 66% de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de compuesto 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto y material bruto que se purificó mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título en forma de una sal de TFA, (0,022 g, 22%). LCMS: 544,35 (M+1)⁺; HPLC% 98,42 (a 254 nm) (R_b: 4,143; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,6) 7,50 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,59-3,61 (m, 8H), 3,35-3,37 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (m, 4H).

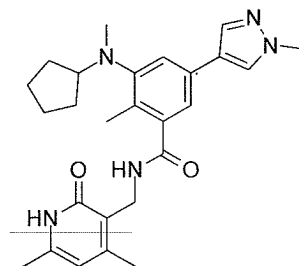
Ejemplo 18: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 18

Una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)borónico (1,2 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Luego, se añadió a la misma disolución de Na₂CO₃ 2 M (3,6 equiv.) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma y la extracción se lleva a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para proporcionar 3 el compuesto del título (0,08 g, 66%). LCMS: 547,35 (M+1)⁺; HPLC% 97,60 (a 254 nm) (R_b: 4,071; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 4,20 (d, 2H, J=6,4 Hz), 3,49-3,53 (m, 6H), 2,72 (t, 2H), 2,40 (bs, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61-1,70 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 4H).

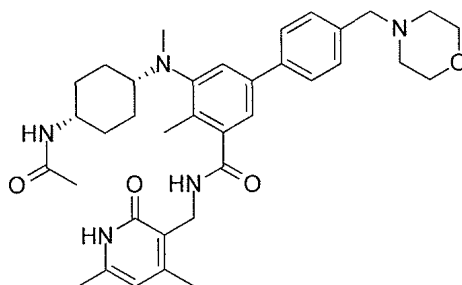
Ejemplo 19: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 19

Una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (1-metil-H-pirazol-4-il)borónico (1,2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 mL) se purgó con argón durante 10 min. Luego, se añadió a la misma disolución de Na_2CO_3 2 M (3,6 equiv.) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma y la extracción se lleva a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 70%). LCMS: 448,25 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 98,34 (a 254 nm) (R_b : 4,578; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,1 (s, 1 H), 8,05 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, $J=3,2$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,49 (m, 1 H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 4H). [3H fusionado en pico de disolvente].

Ejemplo 20: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 20

Etapas 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico

A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H_2SO_4 conc. (200 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, el precipitado resultante se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó en vacío para dar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (71,7 g, 99,9 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 mL) se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el sólido precipitado se recogió por filtración, el residuo se lavó con dietil-éter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (302 g, 99%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo

5 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadió con agitación cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y polvo de hierro (93,3 g, 1636 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite; el residuo se lavó con agua y acetato de etilo y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

10 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,57 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (5,6 g, 26,7 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (1,2 g, 20,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,6 g, 26,74 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna dos veces eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo 4g (44%) del isómero no polar (isómero cis, contaminado con partida) y 3 g (33%) del isómero polar puro (isómero trans).

Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-3-((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

20 A una disolución agitada del isómero cis de 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (4 g, 9,09 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió carbonato de cesio (5,9 g, 18,18 mmol) y yoduro de metilo (6,45 g, 45,45 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para dar 4,0 g (44%) del isómero cis menos polar, 5-bromo-3-((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo y 3,0 g (33%) del isómero trans más polar, 5-bromo-3-((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo.

Etapa 6: Síntesis de (1s,4s)-4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)-(metil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

30 NaOH acuoso (0,23 g, 5,72 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,3 g, 2,86 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 con ácido cítrico. La extracción se lleva a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido bruto (1,13 g, 90,1%).

35 El ácido (1,13 g, 2,57 mmol) se disolvió luego en DMSO (10 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,87 g, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (2,23 g, 4,28 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo, seguido de purificación por cromatografía en columna para dar (1s,4s)-4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)-(metil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,8 g, 48,7%).

40 Etapa 7: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

45 A una disolución agitada de (4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-carbamoil)-2-metilfenil)-(metil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,8 g, 1,39 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C se añadió TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se basificó con bicarbonato sódico acuoso a pH 8 y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (600 mg, 90,9%).

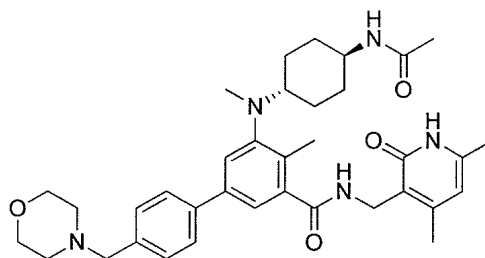
Etapa 8: Síntesis de 3-(((1s,4s)-(4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,275, 0,580 mmol) en DMF (5 mL) se añadió EDCI.HCl (0,168 g, 0,870 mmol), HOBt (0,078 g, 0,58 mmol) y ácido acético (0,07 g, 1,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua y los componentes orgánicos se extrajeron con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron dando material bruto que después se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(((1s,4s)-(4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,25 g, 83,6%).

Etapa 9: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 3-(4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 50,8%). LCMS: 614,40 (M+1)⁺; HPLC% 99,44 (a 254 nm) (R_b; 3,948; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,36 (d, 3H, J=8 Hz), 7,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,71 (bs, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,98 (m, 1 H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74-1,81 (m, 5H), 1,49-1,56 (m, 3H), 1,40-1,48 (m, 3H).

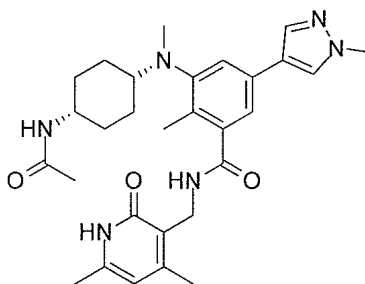
Ejemplo 21: 5-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenilo]-3-carboxamida, preparada de manera análoga a la del ejemplo 20 a partir del isómero trans, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo, compuesto intermedio descrito en el Ejemplo 20.



Compuesto 21

Datos analíticos de 1258-Trans: LCMS: 614,40 (M+1)⁺; HPLC% 99,64 (a 254 nm) (R_b; 3,917; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,36 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,57 (bs, 5H), 3,48 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,68-1,81 (m, 7H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,10-1,13 (m, 2H).

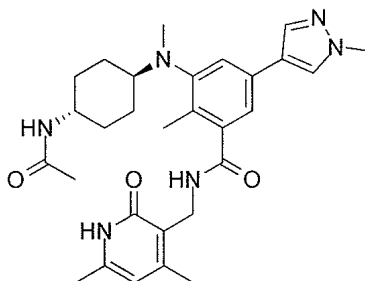
Ejemplo 22: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 22

5 A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-
 dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol
 (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó
 con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y el argón se purgó de nuevo durante 10
 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con
 agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente
 se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre
 gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 20%). LCMS: 519,40 (M+1)⁺; HPLC% 96,24 (a 254
 15 nm) (R_b: 4,247; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B;
 TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de
 B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,10
 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8
 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,69 (bs, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74-1,76 (m, 2H),
 1,54 (m, 2H), 1,36-1,46 (m 4H).

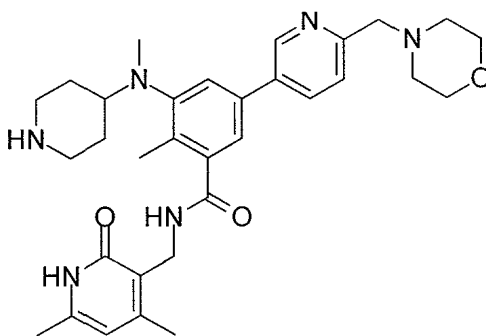
Ejemplo 23 Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-
 il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 23

20 Preparada de manera análoga a la del Ejemplo 22 (0,06 g, 40%). LCMS: 519,30 (M+1)⁺; HPLC% 98,21 (a 254 nm)
 (R_i: 4,155; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al
 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8
 25 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1 H), 8,12 (s, 1H),
 8,07 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=2,8 Hz), 3,83
 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,66-2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,74
 (s, 3H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,48-1,51 (m 2H), 1,10-1,13 (m, 2H).

Ejemplo 24 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil (piperidin-4-il)amino)-5-(6-
 (morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 24

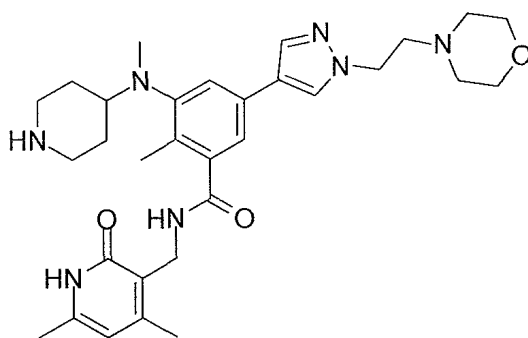
Etapas 1 Síntesis de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo

- 5 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (0,5 g, 0,892 mmol), ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,31 g, 1,33 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,103 g, 0,082 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se purgó con argón durante 10 min. Luego, se añadió a ello una disolución de Na_2CO_3 2 M (0,34 g, 3,21 mmol) y de nuevo se purgó argón a través de ello durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de la compleción de la reacción, se añadió agua a la misma y se llevó a cabo una extracción utilizando MeOH al 5% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para proporcionar 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (0,40 g, 87,9%).

- 15 Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil (piperidin-4-il)amino)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- A una disolución agitada de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (1 equiv) y morfina (5 equiv.) en metanol (5 mL para 0,3 mmol), se añadió ácido acético (1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Entonces se añadió agente reductor NaBH_3CN (1 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando el 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo deseado. A continuación, este compuesto se disolvió en DCM (5 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió TFA (2 mL) al mismo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 65,78%). LCMS: 559,35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 95,60 (a 254 nm) (R_t : 3,906; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,22 (d, 2H, J=8 Hz), 8,17 (t, 1H), 7,61 (d, 1H, J=8 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,84 (bs, 4H), 3,26 (bs, 6H), 3,16 (t, 1H), 2,89-2,91 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (bs, 4H).

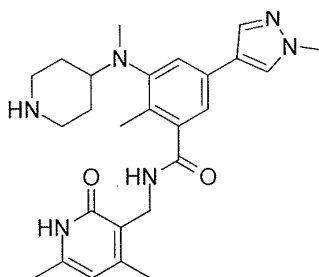
Ejemplo 25 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 25

A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (1 equiv) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1,2 equiv) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo. Una disolución agitada del compuesto (1 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió hasta 0°C y TFA (2 mL) se añadió a la misma. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la disolución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 89%). LCMS: 562,40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 99,01 (a 254 nm) (R_t : 3,838; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,27 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,25 (m, 4H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (bs, 4H). [5 H fusionado en el pico de disolvente]

Ejemplo 26 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

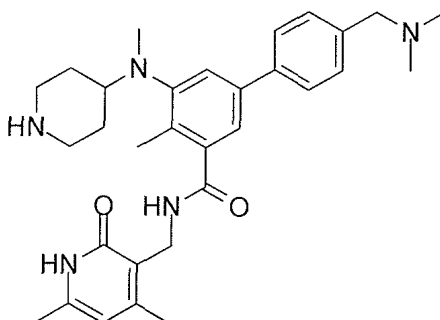


Compuesto 26

A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (1 equiv) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-

dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo. Una disolución agitada de este compuesto (1 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió hasta 0°C y TFA (2 mL) se añadió a la misma. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la disolución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 87%). LCMS: 463,30 (M+1)⁺; HPLC% 98,02 (a 254 nm) (R_i: 4,145; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,11 (bs, 1H), 2,87-2,89 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77-1,80 (m, 4H).

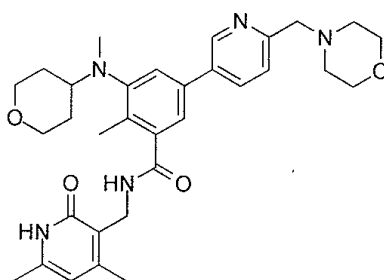
Ejemplo 27 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenilo]-3-carboxamida



Compuesto 27

A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (1 equiv) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL) se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo. Una disolución agitada del compuesto (1 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió hasta 0°C y TFA (2 mL) se añadió a la misma. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la disolución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 90%). LCMS: 516,35 (M+1)⁺; HPLC% 98,28 (a 254 nm) (R_i: 3,930; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,82 (bs, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,77 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,25 (4H fusionado en el pico de disolvente), 2,88-2,91 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 4H).

Ejemplo 28 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 28

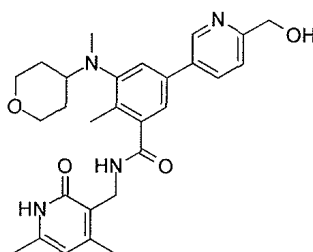
Etapla 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0,4 g, 0,86 mmol) y ácido (6 formilpiridin-3-il)borónico (0,3 g, 1,29 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 mL + 2 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,32 g, 3,09 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,092 g, 0,086 mmol) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 6 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0,28 g, 66%).

- 15 Etapla 2: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 mL), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 70%). LCMS: 560,30 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 99,22 (a 254 nm) (R_t : 3,944; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,02 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,59-3,60 (m, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (bs, 4H).

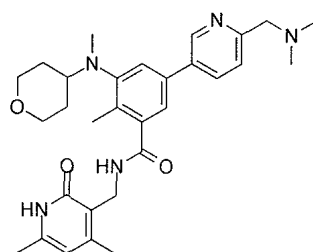
Ejemplo 29 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



Compuesto 29

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 mL), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título. LCMS: 491,25 (M+1)⁺; HPLC% 96,58 (a 254 nm) (R_t: 3,984; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,44 (t, 1H, J=5,6 Hz), 4,59 (d, 2H, J=5,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,85 (d, 2H, J=10,4 Hz), 3,32 (2H fusionado en el pico de disolvente), 3,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (bs, 4H).

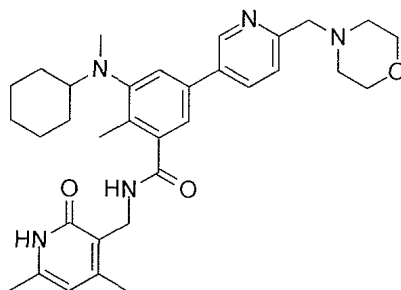
Ejemplo 30: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



Compuesto 30

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 mL), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 26%). LCMS: 518,25 (M+1)⁺; HPLC% 89,16 (a 254 nm) (R_t: 3,982; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8 Hz), 7,52 (d, 1H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,83-3,86 (m, 4H), 3,32 (2H fusionado en el pico de disolvente), 3,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (3H fusionado en el pico de disolvente), 2,40 (bs, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (bs, 4H).

Ejemplo 31: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 31

Etapa 1: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

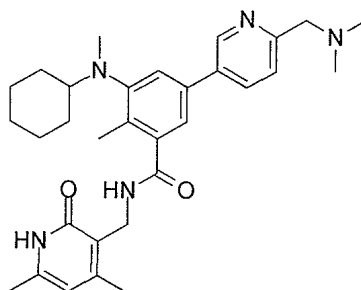
A una disolución agitada del compuesto de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,6 g, 1,30 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,450 g, 1,95 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (8 mL + 2 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,498 g, 4,5 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,15 g, 0,129 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0,525 g, 83%).

10 Etapa 2: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

A una disolución agitada del compuesto 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar

3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida (0,089 g, 53% de rendimiento). LCMS: 558,35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 96,52 (a 254 nm) (R_t : 4,375; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J=8 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,59-3,61 (m, 6H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (bs, 4H), 1,53-1,56 (m, 1 H), 1,42-1,44 (m, 1H), 1,09-1,23 (m, 4H).

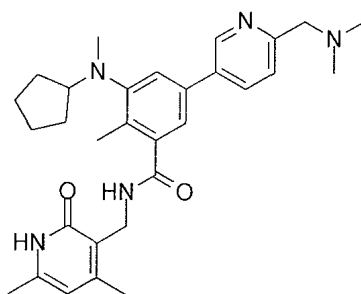
25 Ejemplo 32: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 32

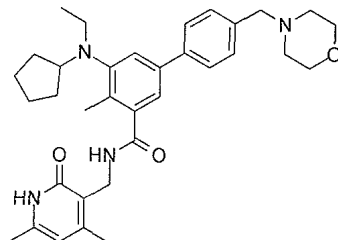
A una disolución agitada del compuesto 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-formilpiridin-3-il)benzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 mL), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, rendimiento 11%). LCMS: 516,35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC% 90,32 (a 254 nm) (R_t : 4,203; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,05 (d, 1H, J=6 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,75 (bs, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,34 (bs, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,71 (m, 4H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,08-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 35: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 35

- 5 A una disolución agitada del compuesto 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar compuesto y material bruto que se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título como una sal de TFA, (0,12 g, 57%). LCMS: 502,30 (M+1)⁺; HPLC% 99,07 (a 254 nm) (R_t: 4,059; Método: Columna: YMC
- 10 ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,50 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,28 (d, 2H, J=2 Hz), 3,65 (bs, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73 (bs, 2H), 1,63 (bs, 2H), 1,50 (m, 4H).
- 15 Ejemplo 36 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 36

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo

- 20 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,57 mmol) y ciclopentanona (8,64 g, 102,8 mmol) en metanol (30 mL) se añadió ácido acético (2,46 g, 41,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (3,23 g, 51,4 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (4 g, 78,2%).

- 25 Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 30 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 6,43 mmol) en DMF (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (4,18 g, 12,8 mmol) y yoduro de etilo (5,01 g, 32,15 mmol); la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 18 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto bruto deseado, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,7 g, 32,1%).

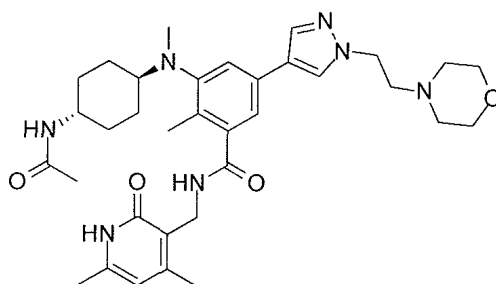
Etapla 3: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

Se añadió NaOH acuoso (0,126 g, 3,09 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,7 g, 2,06 mmol) en etanol (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y la capa acuosa se acidificó utilizando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido bruto (0,5 g, 75%). El ácido (0,5 g, 1,53 mmol) se disolvió luego en DMSO (5 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,467 g, 3,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir a la misma PyBOP (1,19 g, 2,30 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron, a continuación, el producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,3 g, 42%).

Etapla 4: Síntesis de 5-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,3 g, 0,653 mmol) y ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (0,216 g, 0,98 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,249 g, 2,35 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,075 g, 0,065 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 41%). LCMS: 557,35 (M+1)⁺; HPLC% 99,13 (a 254 nm) (R_t: 4,128; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8Hz), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,56-3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,47-1,48 (m, 4H), 0,81 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 37: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil-1H-pirazol-4-il)benzamida

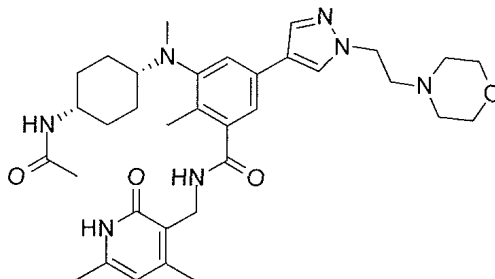


Compuesto 37

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 28%). LCMS: 618,35 (M+1)⁺; HPLC% 95,34 (a 254 nm) (R_t: 3,760; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4

mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, $J=3,2$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3,44-3,53 (m, 5H), 2,72 (t, 3H, $J=5,6$ Hz), 2,61 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67-1,88 (m, 7H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,07-1,15 (m, 2H).

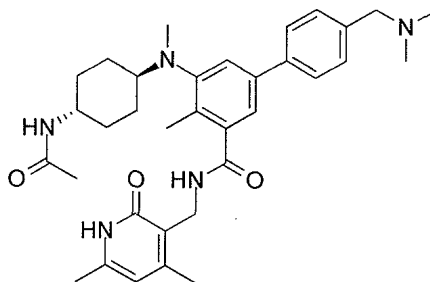
- 5 Ejemplo 38: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 38

- Preparar de manera análoga al compuesto 37 (0,020 g, 11%). LCMS: 618,35 ($M+1$) $^+$; HPLC% 99,00 (a 254 nm) (R_t : 3,732; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,27 (d, 2H, $J=4$ Hz), 4,22 (s, 2H), 3,70 (bs, 1H), 3,54 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,42 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,74-1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 2H), 1,39-1,41 (m, 4H).

Ejemplo 39: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

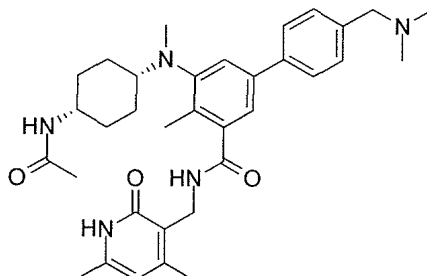


Compuesto 39

- A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 30%). LCMS: 572,35 ($M+1$) $^+$; HPLC% 96,88 (a 254 nm) (R_t : 3,900; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,67 (d, 1H, $J=6,8$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 7,30

(s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,39 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,08-1,23 (m, 2H).

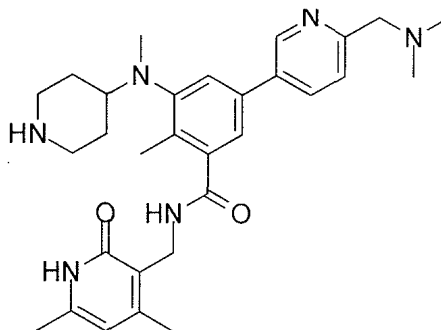
Ejemplo 40: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 40

Preparado de manera análoga a la del Ejemplo 39 (0,06 g, 36%). LCMS: 572,35 (M+1)⁺; HPLC% 94,79 (a 254 nm) (R_i: 3,936; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,78 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,70 (bs, 1H), 3,37-3,40 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H).

Ejemplo 41 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida

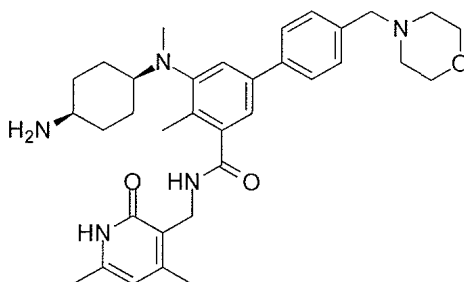


Compuesto 41

A una disolución agitada de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 equiv.) y morfina (5 equiv.) en metanol (5 mL para 0,3 mmol), se añadió ácido acético (1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió agente reductor NaBH₃CN (1 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo deseado. A continuación, este compuesto se disolvió en DCM (5 mL) y se enfrió a 0°C. A ello se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, 40%). LCMS: 517,25 (M+1)⁺; HPLC% 99,07 (a 254 nm) (R_i: 3,913; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B);

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 10,08 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (bs, 1H), 8,23 (d, 2H, J=7,6 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (bs, 4H).

5 Ejemplo 42: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 42

Etapla 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

10 A una disolución agitada del isómero cis menos polar se añadieron 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) amino)-2-metilbenzoato de metilo (4 g, 9,09 mmol) en acetonitrilo (50 mL), carbonato de cesio (5,9 g, 18,18 mmol) y yoduro de metilo (6,45 g, 45,45 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavándose los sólidos recogidos con acetato de etilo. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado que se purificó por cromatografía en columna, dando 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,4 g, 34,14%).

Etapla 2: Síntesis de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo

20 NaOH acuoso (0,23 g, 5,72 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,3 g, 2,86 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó a presión reducida y la mezcla se acidificó a pH con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron, dando ácido respectivo (1,13 g, 90,1%).

25 El ácido (1,13 g, 2,57 mmol) se disolvió luego en DMSO (10 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,87 g, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (2,23 g, 4,28 mmol). A continuación, se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se purificó por cromatografía en columna para dar ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoato de terc-butilo (0,8 g, 48,7%).

30 Etapla 3: Síntesis de ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metilamino)-ciclohexil)carbamoato de terc-butilo

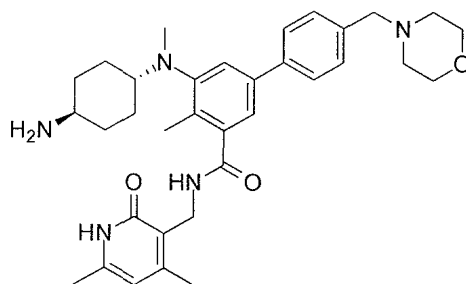
35 A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoato de terc-butilo (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.). La disolución se purgó después con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metilamino)-ciclohexil)carbamato de terc-butilo (0,08 g, 45,71%).

5 Etapa 4: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metilamino)-ciclohexil)carbamato de terc-butilo (0,08 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título como una sal de TFA (0,06 g, 88,2%). LCMS: 572,40 (M+1)⁺; HPLC% 95,39 (a 254 nm) (R_t: 3,719; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,74-7,78 (m, 4H), 7,56 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,49-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 43: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 43

20 Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico

A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL) se añadieron en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo; el sólido que precipitó se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío, dando el compuesto deseado, ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (71,7 g, 99,9%) que se utilizó tal cual en reacciones posteriores.

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a 60°C durante 8 h. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con dietiléter (5 veces). Los filtrados orgánicos reunidos se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo deseado (302 g, 99%) que se utilizó tal cual en reacciones posteriores.

Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron con agitación cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y polvo de hierro (93,3 g, 1636 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y los sólidos recogidos se lavaron con agua y acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el

extracto se secó, se concentró a presión reducida para dar el compuesto 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo deseado que se utilizó tal cual en reacciones posteriores.

Etapas 4: Síntesis de 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metil-benzoato de metilo

- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 20,6 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (5,6 g, 26,7 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (1,2 g, 20,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,6 g, 26,74 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (dos veces), eluyendo con acetato de etilo/hexano para proporcionar 4 g (44%) del isómero cis menos polar, 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (contaminado con un poco de material de partida) y 3 g (33%) del isómero trans puro más polar, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo.

Etapas 5: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 15 A una disolución agitada del isómero trans más polar, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (3 g, 6,81 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se añadieron carbonato de cesio (4,4 g, 13,62 mmol) y yoduro de metilo (4,83 g, 34,05 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto bruto deseado que se purificó por cromatografía en columna, dando 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,3 g, 43,33%).

Etapas 6: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

- 25 NaOH acuoso (0,23 g, 5,72 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,3 g, 2,86 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción de la reacción, el metanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla acidificada se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron, dando el ácido correspondiente (1 g, 83%).

- 30 El ácido anterior (1 g, 2,27 mmol) se disolvió en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,65 g, 4,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (1,7 g, 3,4 mmol). Se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (0,7 g, 53,8%).

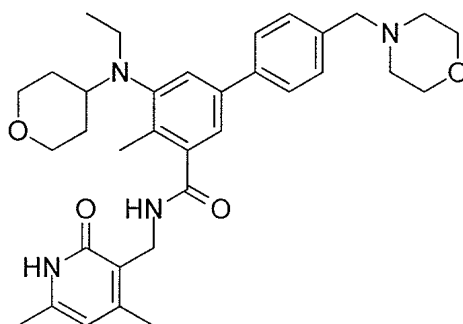
- 35 Etapas 7: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil) carbamato de terc.-butilo

- 40 A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y el matraz de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil) carbamato de terc.-butilo (0,07 g, 40%).

Etapas 8: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

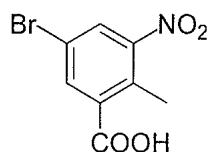
Una disolución agitada de ((1*r*,4*r*)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil) carbamato de terc.-butilo (0,07 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,05 g, 84,74%). LCMS: 572,60 (M+1)⁺; HPLC% 84,74 (a 254 nm) (R_t: 3,546; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,74-7,76 (m, 4H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,74 (t, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 44 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



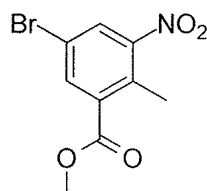
Compuesto 44

Etapla 1: Síntesis de ácido 5-bromo -2-metil-3-nitrobenzoico



A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (100 g, 552 mmol) en H₂SO₄ conc. (400 mL), se añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (88 g, 308 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (140 g, 98%). El compuesto aislado fue tomado directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

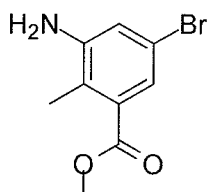
Etapla 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (285 g, 1105 mmol) en DMF (2,8 L) a temperatura ambiente se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol), seguido de la adición de yoduro de metilo (626,6 g, 4415 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción (monitoreada por

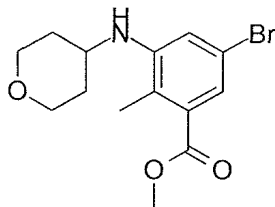
5 TLC), la mezcla de reacción se filtró (para separar el carbonato de sodio) y se lavó con acetato de etilo (1L X 3). El filtrado reunido se lavó con agua (3 L X 5) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1 L X 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (290 g, 97% de rendimiento). El compuesto aislado fue tomado directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo



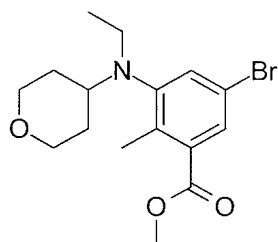
10 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (290 g, 1058 mmol) en etanol (1,5 L) se añadió cloruro de amonio acuoso (283 g, 5290 mmol disuelto en agua 1,5 L). La mezcla resultante se agitó a 80°C a la que se añadió polvo de hierro (472 g, 8451 mmol) de una manera en porciones. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Tras la compleción, tal como se determina por TLC, la mezcla de reacción se filtró en caliente a través de celite® y el lecho de celite se lavó con metanol (5 L) seguido de lavado con MeOH al 30% en DCM (5 L). El filtrado reunido se concentró en vacío, el residuo obtenido se diluyó con disolución de bicarbonato de sodio acuoso (2 L) y se extrajo con acetato de etilo (5 L X 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (220 g, 85%). El compuesto se tomó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo



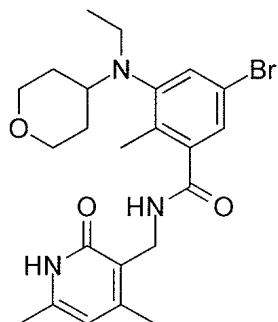
20 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 61,5 mmol) y-dihidro-2H-piran-4(3)-ona (9,2 g, 92 mmol) en dicloroetano (300 mL) se añadió ácido acético (22 g, 369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39 g, 184 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción de la reacción, según se determina por TLC, se añadió disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción hasta que se obtuvo un pH de 7-8. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 100-200 de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido (14 g, 69%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,00 (d, 1H, J=7,6 Hz), 3,84-3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 1H), 3,43 (t, 2H, J=12 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H).

Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo



5 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 42,7 mmol) en dicloroetano (150 mL) se añadió acetaldehído (3,75 g, 85,2 mmol) y ácido acético (15,3 g, 256 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27 g, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la compleción de la reacción, según se determina por TLC, se añadió disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción hasta que se obtuvo un pH de 7-8, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 100-200 de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto deseado en forma de un líquido viscoso (14 g, 93%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,80 (bs, 5H), 3,31 (t, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=6,8 Hz).

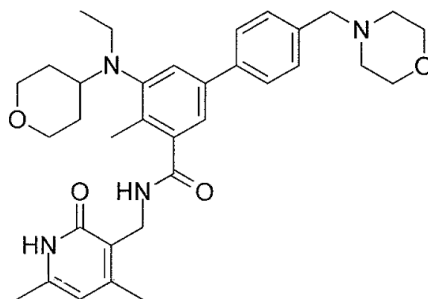
Etapa 6: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil (tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



15 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39,4 mmol) en etanol (100 mL) se añadió NaOH acuoso (2,36 g, 59,2 mmol en 25 mL de agua) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción de la reacción, según se determina por TLC, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo obtenido se acidificó con HCl 1N hasta que se obtuvo un pH 7 y luego se añadió disolución acuosa de ácido cítrico hasta que se obtuvo un pH de 5-6. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 10% en DCM (200 mL X 3), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido correspondiente (14 g, 100%).

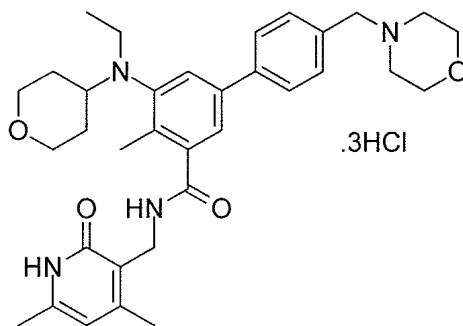
25 El ácido anterior (14 g, 40,9 mmol) se disolvió después en DMSO (70 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (12,4 g, 81,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se añadió PyBOP (31,9 g, 61,4 mmol) y la agitación se continuó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción de la reacción, según se determina por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (700 mL), se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (500 mL) y se secó al aire. El sólido obtenido se agitó de nuevo con MeOH al 5% en DCM (100 mL), se filtró y se secó al aire. El sólido obtenido se agitó de nuevo con MeOH al 5% en DCM (100 mL), se filtró y se secó completamente en vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (14 g, 74%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81 (d, 2H, J=10,4 Hz), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

35 Etapa 7: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



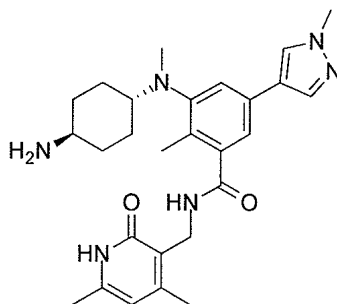
A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (14 g, 29,5 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (70 mL/14 mL) se añadió 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (13,4 g, 44,2 mmol) seguido de la adición de Na₂CO₃ (11,2 g, 106,1 mmol). La disolución se purgó con argón durante 15 minutos y luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (3,40 g, 2,94 mmol) y la disolución se purgó de nuevo con argón durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 100- 200 de gel de sílice) eluyendo con metanol:DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido (12 g, 71%). Datos analíticos: LCMS: 573,35 (M+1)⁺; HPLC 99,5% (a 254 nm) (R_t: 3,999; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=2,8 Hz), 3,82 (d, 2H, J=9,6 Hz), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J=10,8Hz), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Etapla 8: Síntesis de trihidrocloruro de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (12 g, 21,0 mmol) se disolvió en HCl metanólico (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de tres horas de agitación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se agitó con éter (100 mL X 2) para proporcionar la sal deseada en forma de un sólido (11 g, 77%). Datos analíticos de la sal de tri-HCl: LCMS: 573,40 (M+1)⁺; HPLC 99,1% (a 254 nm) (R_t: 3,961; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (D₂O 400 MHz) δ 7,92 (bs, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J=8 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09-4,11 (m, 4H), 3,95-3,97 (m, 2H), 3,77 (t, 3H, J=10,4 Hz), 3,44-3,47 (m, 3H), 3,24-3,32 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,04 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 45: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 45

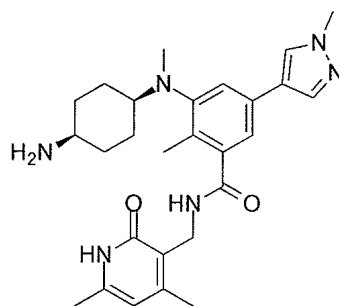
- 5 Etapa 1 Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y el matraz de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,07 g, 46,6%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

Una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,07 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,07 g, 98,59%). LCMS: 477,35 (M+1)⁺; HPLC 99,16% (a 254 nm) (R_t: 3,796; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,96 (bs, 1H), 2,73 (bs, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 46: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 46

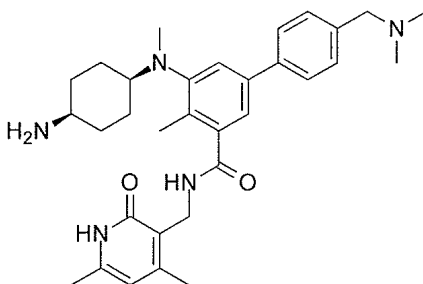
Etapa 1 ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

- 5 A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)-carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (3,6 equiv.) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-ilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,05 g, 33,3%).

- 15 Etapa 2: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

- Una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,05 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,03 g, 73,1%). LCMS: 477,30 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,76% (a 254 nm) (R_t : 3,862; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3,83 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,50 (3H fusionado en el pico de disolvente), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 4H), 1,47-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 47: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenilo]-3-carboxamida



Compuesto 47

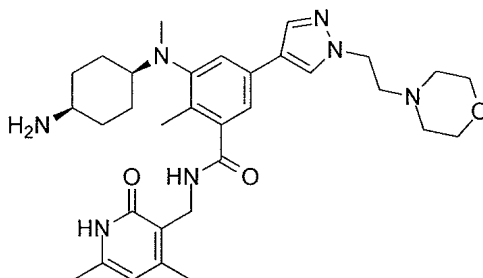
Etapa 1 Síntesis de ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4'-metil-[1,1'-bifenil-3-il])(metil)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.). La disolución se purgó después con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4'-metil-[1,1'-bifenil-3-il])(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,100 g, 61%).

Etapa 2: Síntesis de 5-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4'-metil-[1,1'-bifenil-3-il])(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,10 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,05 g, 59,5%). LCMS: 530,35 (M+1)⁺; HPLC 97,13% (a 254 nm) (R_t: 3,672; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 9,47 (bs, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,74-7,76 (m, 4H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (bs, 2H), 1,59-1,63 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 48: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 48

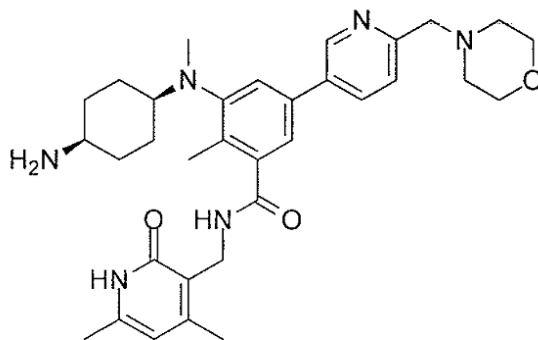
Etapa 1 Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)aminociclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.). La disolución se purgó después con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,120 g, 75,4%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida

Una disolución agitada de ((1s,4s)-4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,10 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,06 g, 58,82%). LCMS: 576,40 (M+1)⁺; HPLC 96,89% (a 254 nm) (R_t: 3,481; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,51 (bs, 2H), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,16 (m, 6H), 2,50 (3H fusionado en el pico del disolvente), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (bs, 2H), 1,57-1,63 (m, 4H), 1,47-1,49 (m, 2H). [3 H fusionado en el pico del disolvente].

Ejemplo 49: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 49

Etapa 1 Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metoxifenil)(metil)-amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,5 g, 8,71 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,264 g, 1,13 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 mL + 2 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,333 g, 2,8 mmol). La disolución se purgó después con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 g, 0,086 mmol) y la disolución se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,3 g, 57,3%).

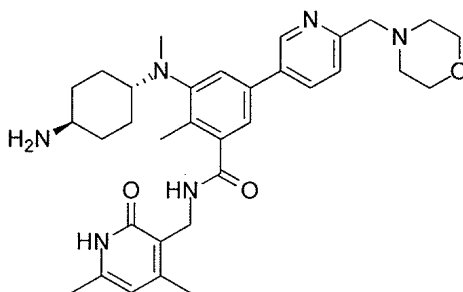
Etapa 2: Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metoxifenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo.

Etapa 3: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

Una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y el producto se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,1 g, 94,33%). LCMS: 573,45 (M+1)⁺; HPLC 98,94% (a 254 nm) (R_t: 3,618; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H), 7,80 (s, 3H), 7,60 (d, 1H, J=8 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,83 (bs, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,14-3,21 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (bs, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,49-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 50: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 50

Etapa 1 Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metoxifenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,4 g, 0,896 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,21 g, 0,906 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (8 mL + 2 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,332 g, 3,13 mmol). La disolución de reacción se purgó después con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,080 g, 0,069 mmol) y se realizó de nuevo una purga durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,28 g, 66,98%).

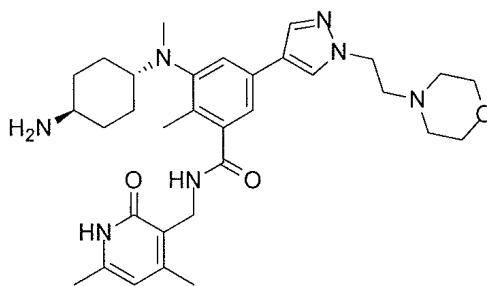
Etapa 2: Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metoxifenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo.

Etapa 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

Una disolución agitada de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto sólido se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,07 g, 82,3%). LCMS: 573,40 (M+1)⁺; HPLC 91,56% (a 254 nm) (R_i: 3,591; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 7,78 (bs, 3H), 7,61 (d, 1H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,84 (bs, 4H), 3,27 (bs, 4H), 2,97 (bs, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74-1,76 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 51: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 51

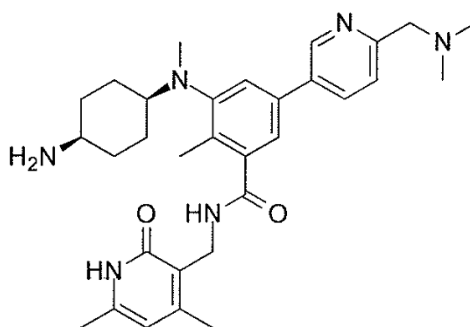
Etapas 1 Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1*r*,4*r*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1,2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (3,6 equiv.) y la disolución se purgó después con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,08 g, 45,45%).

Etapas 2: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida

Una disolución agitada de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,08 g) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,07 g, 86,41%). LCMS: 576,45 (M+1)⁺; HPLC 98,26% (a 254 nm) (R_i: 3,413; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,27 (d, 2H, J=3,6 Hz), 2,97-3,16 (m, 4H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,23-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 52: Síntesis de 3-(((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-5-(6-dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 52

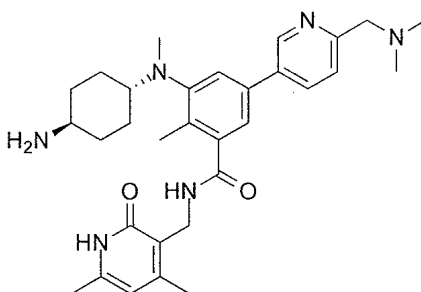
Etapas 1 Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

- 5 A una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna para proporcionar ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo.

Etapas 2 Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida

- 15 Una disolución agitada de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo. en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad, y el producto se purificó mediante lavados con disolvente para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,07 g, 93,3%). LCMS: 531,25 (M+1)⁺; HPLC 97,59% (a 254 nm) (R_t: 3,680; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (d, 2H, J=5,2 Hz), 7,80 (bs, 3H), 7,59 (d, 1H, J=8 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,21 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (bs, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,49-1,51 (m, 2H).
- 20

- 25 Ejemplo 53: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 53

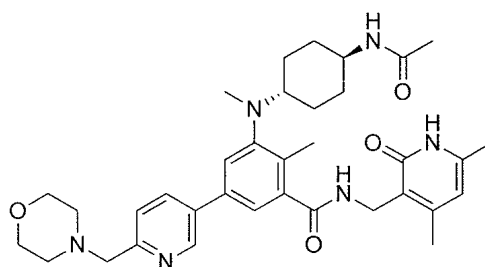
Etapa 1 Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo.

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida

Una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo. en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y a ello se añadió TFA (2 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el producto sólido se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,05 g, 66,6%). LCMS: 531,30 (M+1)⁺; HPLC 97,59% (a 254 nm) (R_i: 3,564; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (bs, 2H), 7,78 (bs, 2H), 7,59 (d, 1H, J=6 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,29 (m, 2H), 2,97 (bs, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 54: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

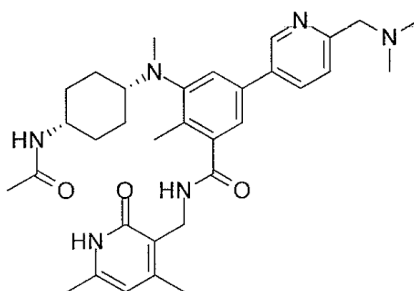


Compuesto 54

El compuesto 54 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 57.

Datos analíticos de: LCMS: 615,55 (M+1)⁺; HPLC 98,75% (a 254 nm) (R_i: 3,854; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,02 (d, 1H, J=8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J=8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,59-3,61 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 2,76 (t, 2H, J=4 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,42 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 5H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,03-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 55: 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 55

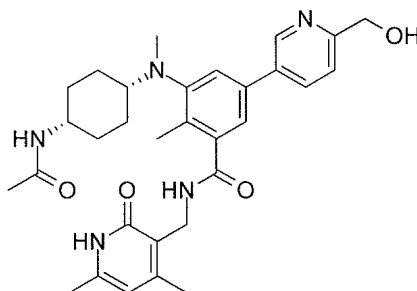
Etapla 1 Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

- 5 A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,65 g, 1,25 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,38 g, 1,63 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 mL + 2 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,48 g, 4,53 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. después se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,14 g, 0,12 mmol) y se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el isómero cis, 3-((4-acetamidociclohexil)-(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0,35 g, 51,16%).

Etapla 2: Síntesis de

- 15 A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv) y dimetilamina (5 equiv) en 5 mL para 0,3 mmol de MeOH; se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió NaBH_3CN (1,5 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice o como se especifica, proporcionando el compuesto del título (0,006 g, 3,2%). LCMS: 573,40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 95,52% (a 254 nm) (R_t : 3,899; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,14 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28-(d, 2H, $J=3,2$ Hz), 4,26-(bs, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,01 (bs, 1H), 2,61-2,66 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,40-1,46 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). [2H fusionado en el pico del disolvente].

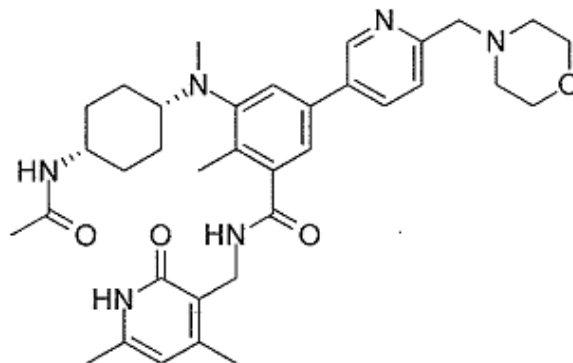
Ejemplo 56 Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 56

El compuesto 56 se preparó en la misma reacción que el compuesto 55. LCMS: 546,40 (M+1)⁺; HPLC 99,40% (a 254 nm) (R_t: 3,845; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,04 (d, 1H, J=8 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,45 (t, 1H, J=5,2 Hz), 4,59 (d, 2H, J=5,6 Hz), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,71 (bs, 1H), 3,00 (bs, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H).

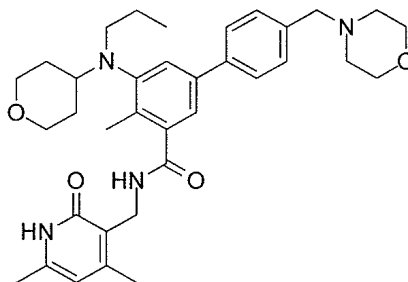
Ejemplo 57: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 57

A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en 5 mL para 0,3 mmol de MeOH; se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió NaBH₃CN (1,5 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice o como se especifica, proporcionando el compuesto del título (0,08 g, 43%). LCMS: 615,40 (M+1)⁺; HPLC 99,64% (a 254 nm) (R_t: 3,900; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,71 (bs, 1H), 3,59-3,61 (m, 4H), 3,50 (t, 1H, J=4,4 Hz), 3,00 (bs, 1H), 2,68 (t, 1H, J=4,4 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,42 (bs, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 59: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 59

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 61,5 mmol) y-dihidro-2H-piran-4(3)-ona (9,2 g, 92 mmol) en dicloroetano (300 mL) se añadió ácido acético (22 g, 369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39 g, 183,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción ajustando el pH a 7-8. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 100-200 de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino (14 g, 69%).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato (1 g, 3,04 mmol) y propionaldehído (0,354 g, 6,09 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió ácido acético (1,12 g, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,94 g, 9,14 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,96 g, 85,7%).

Etapa 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

Se añadió NaOH acuoso (0,156 g, 3,8 mmol) a una disolución de 5-bromo-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,96 g, 2,59 mmol) en etanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó a pH 6 utilizando HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron, se filtraron y se concentraron, dando el ácido correspondiente (0,8 g, 86,67%).

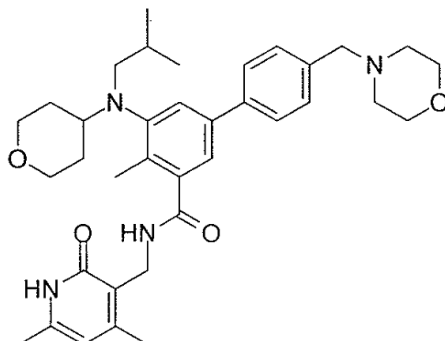
El ácido anterior (0,8 g, 2,24 mmol) se disolvió en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,683 g, 4,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir a ello PyBOP (1,75 g, 3,36 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron, se filtraron, y se concentraron para obtener el producto bruto que se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0,9 g, 81,8%).

Etapa 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0,2 g, 0,412 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (0,148 g, 0,488 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,108 g, 1,01 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,048 g, 0,042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,20 g, 83,68%).

LCMS: 587,40 (M+1)⁺; HPLC 98,68% (a 254 nm) (R_i: 4,257; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (t, 3H, J=8 Hz), 7,19 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,23 (t, 2H, J=10,8 Hz), 2,94-3,02 (m, 3H), 2,36 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,20-1,25 (m, 2H), 0,76 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 60: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 60

5 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1 g, 3,04 mmol) e isobutiraldehído (1,09 g, 15,24 mmol) en metanol (15 mL), se añadió ácido acético (0,456 g, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,522 g, 7,56 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, el disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,52 g, 54,33%).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

Se añadió NaOH acuoso (0,104 g, 2,61 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,30 mmol) en etanol (15 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (0,375 g, 76,9%).

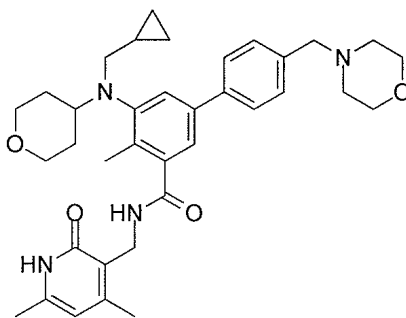
El ácido anterior (0,350 g, 9,45 mmol) se disolvió luego en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,283 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (0,737 g, 14,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el precipitado resultante se recogió y se purificó mediante lavados de disolvente, dando 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,2 g, 42,01%).

Etapa 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,14 g, 0,277 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (0,100 g, 0,333 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,108 g, 1,01 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,032 g, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,039 g, 23,49%). LCMS: 601,30 (M+1)⁺; HPLC 99,88% (a 254 nm) (R_t: 5,225; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal:

1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,73 (d, 2H, J=8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,62 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,15-3,31 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62 (bs, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,80 (d, 6H, J=6 Hz).

Ejemplo 61 Síntesis de 5-((ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 61

10 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopropilmetil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1 g, 3,04 mmol) y ciclopropanal (1,06 g, 15,24 mmol) en metanol (15 mL), se añadió ácido acético (0,456 g, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (0,488 g, 7,62 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, el disolvente se separó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclopropilmetil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,275 g, 23,70%).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopropilmetil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

Se añadió NaOH acuoso (0,056 g, 1,45 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopropilmetil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,275 g, 0,943 mmol) en etanol (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (0,25 g, 93,28%).

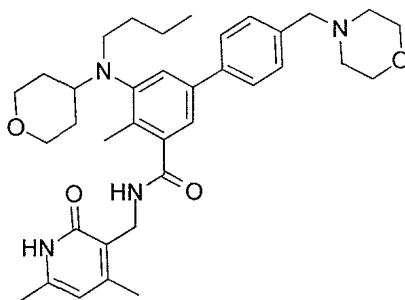
El ácido anterior (0,250 g, 0,68 mmol) se disolvió en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,155 g, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (0,708 g, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el precipitado resultante se recogió y se purificó mediante lavados de disolvente, dando 5-bromo-3-(ciclopropilmetil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,25 g, 73,31%).

Etapa 3: Síntesis de 5-((ciclopropilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopropilmetil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,25 g, 0,499 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina (0,181 g, 0,598 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,19 g, 1,79 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,057 g, 0,049 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a

100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,085 g, 28,52%). LCMS: 599,35 (M+1)⁺; HPLC 99,21% (a 254 nm) (R_t: 4,191; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,51 (s, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J=6,4 Hz), 7,53-7,58 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 5H), 3,05-3,16 (m, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (bs, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,66 (bs, 1 H), 0,28 (d, 2H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 62 Síntesis de 5-(butil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

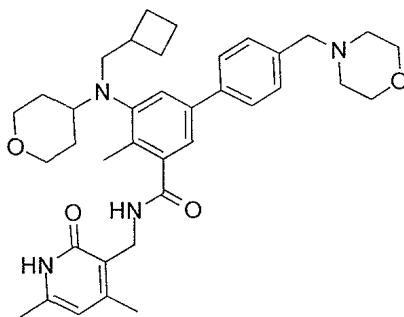


Compuesto 62

El compuesto 62 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 61.

Datos analíticos de sal TFA: LCMS: 601,35 (M+1)⁺; HPLC 99,41% (a 254 nm) (R_t: 4,482; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,89 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,75 (d, 2H, J=8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95-3,98 (m, 3H), 3,83-3,86 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 4H), 3,08-3,11 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 0,79 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 63 Síntesis de 5-(ciclobutilmetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

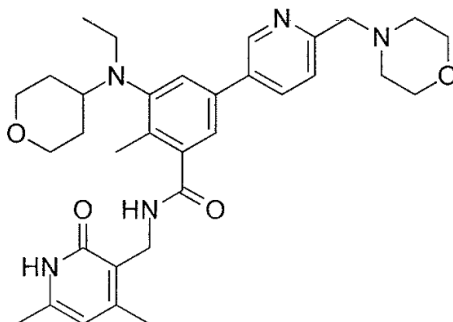


Compuesto 63

El compuesto 63 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 61.

Datos analíticos: LCMS: 613,35 (M+1)⁺; HPLC 99,25% (a 254 nm) (R_t: 4,482; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,83-3,85 (m, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,08 (bs, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,70-1,78 (m, 4H), 1,56-1,63 (m, 6H).

Ejemplo 64 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 64

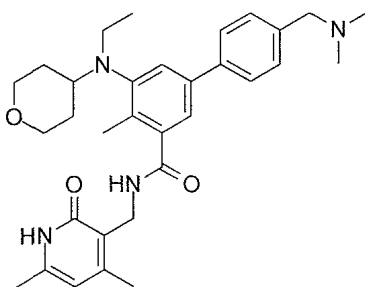
Etapla 1 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1 g, 2,15 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,539 g, 2,31 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 mL + 3 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,82 g, 7,74 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,288 g, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado (0,60 g, 57%).

Etapla 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0,2 g, mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió morfina (5 equiv.) en 5 mL de MeOH y ácido acético (2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió NaBH₃CN (1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la compleción (monitoreada por TLC), se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción hasta pH 7-8, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 100-200 de gel de sílice) eluyendo con acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: 574,25 (M+1)⁺; HPLC 97,17% (a 254 nm) (R_t: 3,906; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 6H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 65 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 65

5 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 42,68 mmol) y acetaldehído (3,75 g, 85,36 mmol) en dicloroetano (150 mL) se añadió ácido acético (15,36 g, 256,08 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27,01 g, 128,04 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 93,33%).

15 Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

NaOH acuoso (2,36 g, 59,15 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39,43 mmol) en etanol (100 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (13,9 g, 100%).

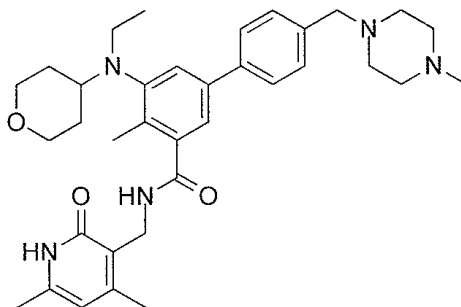
El ácido anterior (10 g, 29,23 mmol) se disolvió en DMSO (25 mL) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (8,8 g, 58 mmol) y se añadió trietilamina (5,6 g, 58,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (22 g, 43,8 mmol). La mezcla de reacción fue durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron para obtener el producto bruto que se purificó mediante lavados de disolvente para dar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (14 g, 73,68%).

Etapa 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,2 g, 0,42 mmol) y ácido 4-((dimetilamino)metil)fenilborónico (0,15 g, 0,505 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,16 g, 1,51 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,048 g, 0,042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,120 g, 53,8%). LCMS: 531,30 (M+1)⁺; HPLC 94,88% (a 254 nm) (R_t: 3,949; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45

(s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,61 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,62-3,84 (m, 4H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 3H), 2,30 (bs, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

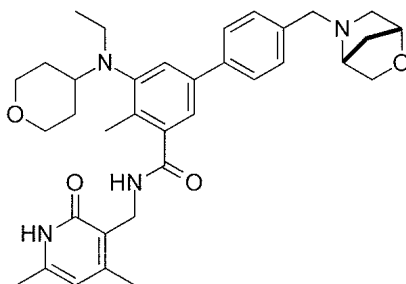
5 Ejemplo 66 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((4 metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 66

10 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,2 g, 0,42 mmol) y ácido (4-((4-metilpiperazin-1 il)metil)fenil)borónico (0,159 g, 0,505 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,16 g, 1,51 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,048 g, 0,042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA (0,110 g, 44,7%). LCMS: 586,40 (M+1)⁺; HPLC 96,03% (a 254 nm) (R_t: 3,803; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,69 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,47 (t, 3H, J=8 Hz), 7,29 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 4H, J=4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 8H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=6 Hz).

Ejemplo 67 Síntesis de 4'-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidropiran-4-il)amino)-4-metil-4'-((4 metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,1 g, 28%);



25 Compuesto 67

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 43 mmol) y acetaldehído (3,75 g, 85,4 mmol) en dicloroetano (150 mL) se añadió ácido acético (15,36 g, 256 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27,0 g, 128 mmol) a

0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 93%).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39 mmol) en etanol (100 mL) se añadió NaOH acuoso (2,36 g, 59,1 mmol). Después de agitar a 60°C durante 1 h, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó a pH 4 utilizando HCl diluido, seguido de una disolución tampón de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron para dar el ácido correspondiente (13,9 g).

A una disolución agitada del ácido anterior (10 g, 29 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)ona (8,8 g, 58 mmol) y trietilamina (5,6 g, 58 mmol) en DMSO (25 mL) se añadió PyBOP (22 g, 44 mmol) a 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para obtener bruto. La trituración del material bruto con disolvente proporcionó 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (14 g, 73%).

Etapa 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (5,0 g, 10 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (2,35 g, 15,8 mmol) en dioxano/agua (30 mL/10 mL) se añadió Na₂CO₃ (4,01 g, 37,9 mmol). La disolución se purgó con argón durante 15 min, Pd(PPh₃)₄ (1,21 g, 1,05 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a presión reducida. El material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (3,5 g, 66%).

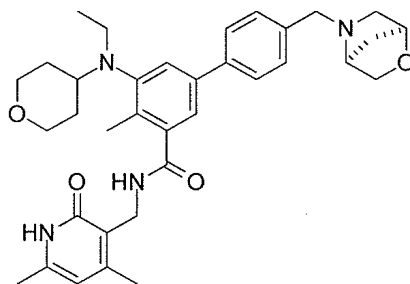
El siguiente procedimiento de aminación reductora se utilizó para sintetizar los Compuestos 67 a 105

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (1,0 mmol) la amina requerida (3,0 mmol) en dicloroetano (10 mL), se añadió ácido acético (6,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,63 g, 3,0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice o por RP-HPLC para proporcionar el producto en la base libre o de sal trifluoroacetato.

Datos analíticos de 4'-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidropiran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida:

LCMS: 585,25 (M+1)⁺; HPLC 99,65% (a 254 nm) (R_i: 4,019; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,93 (d, 2H, J=7,2 Hz), 3,82 (d, 2H, J=9,6 Hz), 3,72 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,44-3,53 (m, 3H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,73 (d, 1H, J=9,2 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,51-1,67 (m, 5H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

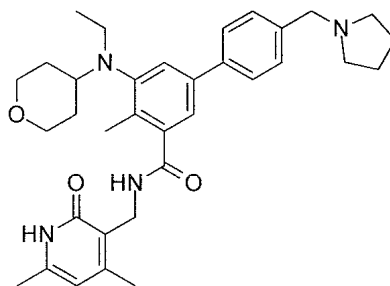
Ejemplo 68: 4'-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidropiran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,15 g, 43%);



Compuesto 68

Datos analíticos: LCMS: 585,35 (M+1)⁺; HPLC 98,99% (a 254 nm) (R_t: 3,95; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18(s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,87(s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,93 (d, 1H, J=7,6 Hz), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,52(d, 1H, J=6,8 Hz), 3,44(s, 1H), 3,28-3,22 (m,2H), 3,09-3,08 (m, 3H), 2,73 (d,1H J=10Hz), 2,41 (d,1H J=10Hz), 2,24(s,3H), 2,20(s,3H), 2,10 (s,3H), 1,79 (m, 1H), 1,67-1,51 (m,5H). 0,83 (t,3H J=6,8Hz).

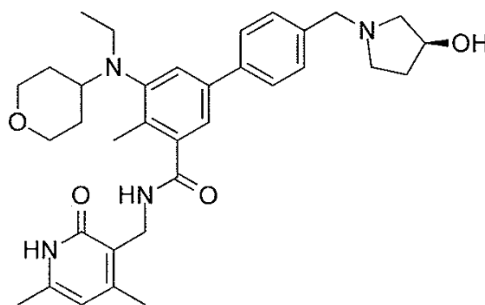
- 10 Ejemplo 69: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(pirrolodin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,19 g)



Compuesto 69

Datos analíticos: LCMS: 557,25 (M+1)⁺; HPLC 97,70% (a 254 nm) (R_t: 4,075; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=6,4 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 1H), 2,43 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,69 (m, 6H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

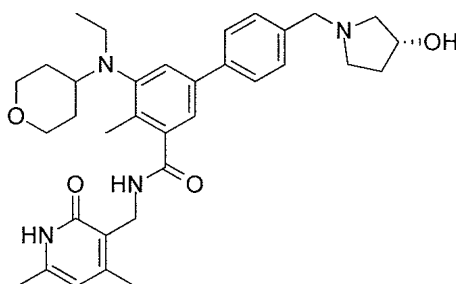
Ejemplo 70: (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-hidroxipirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal de TFA, (0,15 g, 44%)



Compuesto 70

Datos analíticos: LCMS: 573,40 (M+1)⁺; HPLC 97,97% (a 254 nm) (R_t: 3,965; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 10,03-10,30 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,60 (d, 2H, J=8 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45-4,46 (m, 2H), 4,39-4,40 (m, 2H), 4,29 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,01-3,36 (m, 6H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=6,4 Hz).

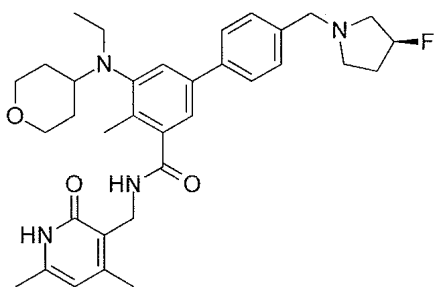
- 10 Ejemplo 71: (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-hidroxipirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,125 g, 55%)



Compuesto 71

Datos analíticos: LCMS: 573,40 (M+1)⁺; HPLC 96,12% (a 254 nm) (R_t: 3,921; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 4,19 (bs, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97-2,00 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 3H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

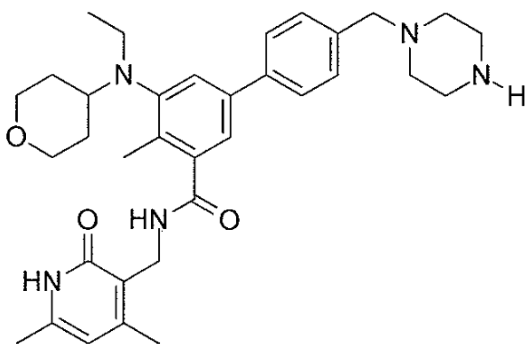
- 20 Ejemplo 72: (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-fluoropirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 72

5 Datos analíticos: LCMS: 575,35 (M+1)⁺; HPLC 98,44% (a 254 nm) (R_t: 4,081; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,09-5,25 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

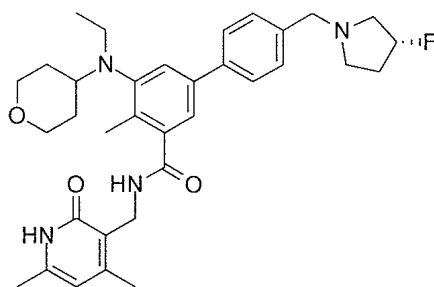
10 Ejemplo 73: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(piperazin-1-ilmetil)- [1,1'-bifenil]-3- carboxamida sal de TFA, (0,18 g, 50%)



Compuesto 73

15 Datos analíticos: LCMS: 572,10 (M+1)⁺; HPLC 96,61% (a 254 nm) (R_t: 3,736; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,81 (bs, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,11-3,27 (m, 9H), 2,88 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6 Hz).

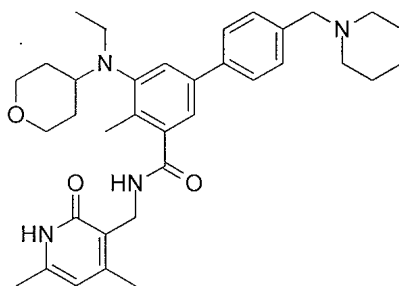
20 Ejemplo 74: (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-fluoropirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,07 g, 31%)



Compuesto 74

Datos analíticos: LCMS: 575,35 (M+1)⁺; HPLC 97,53% (a 254 nm) (R_t: 4,079; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,38 (d, 2H, J=4,4 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,12-5,26 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

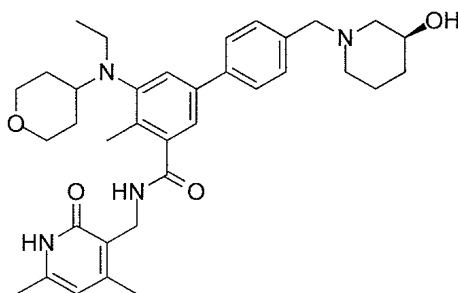
- 5 Ejemplo 75: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,1 g, 88%);



Compuesto 75

15 Datos analíticos: LCMS: 571,25 (M+1)⁺; HPLC 98,25% (a 254 nm) (R_t: 4,147; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=5,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,82-3,83 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,06-3,09 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,32 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 6H), 1,38-1,39 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

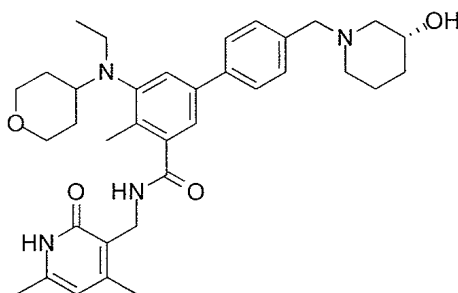
20 Ejemplo 76: (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,25 g, 71,4%)



Compuesto 76

Datos analíticos: LCMS: 587,40 (M+1)⁺; HPLC 97,63% (a 254 nm) (R_t: 3,997; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,55 (d, 1H, J=4,8 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,43-3,45 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 3H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,79 (d, 1H, J=6,8 Hz), 2,65 (d, 1H, J=10,8 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 4H), 1,04-1,10 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

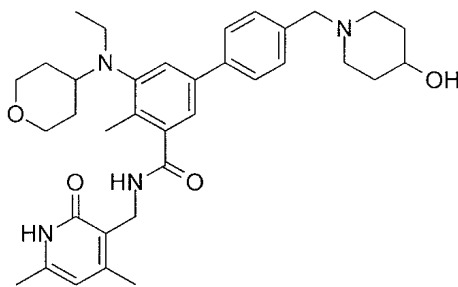
- 10 Ejemplo 77: (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,11 g, 48,6%);



Compuesto 77

Datos analíticos: LCMS: 587,45 (M+1)⁺; HPLC 98,65% (a 254 nm) (R_t: 3,976; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,40-3,54 (m, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,78-2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-1,86 (m, 3H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H), 1,04-1,06 (m, 1 H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 98: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((4-hidroxipiperidin-1-il) metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,2 g, 57%)

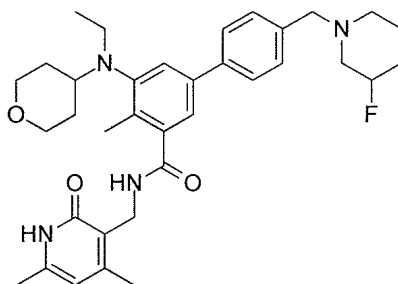


Compuesto 78

Datos analíticos: LCMS: 587,20 (M+1)⁺; HPLC 99,89% (a 254 nm) (R_t: 1,456; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,53 (d, 1H, J=3,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H),

3,44 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

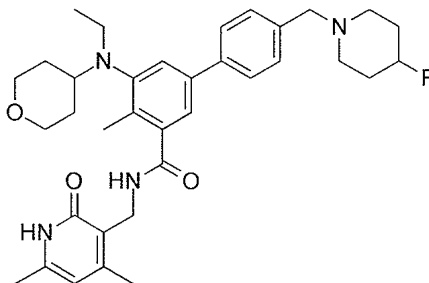
Ejemplo 79: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-fluoropiperidin-1-il)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,2 g, 56%);



Compuesto 79

Datos analíticos: LCMS: 589,35 (M+1)⁺; HPLC 96,06% (a 254 nm) (R_t: 4,092; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,56-4,68 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 3H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,50-1,53 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

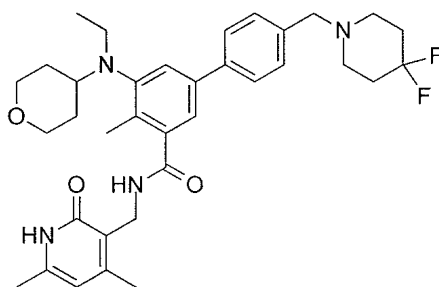
Ejemplo 80: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0,09 g, 25%);



Compuesto 80

Datos analíticos: LCMS: 589,30 (M+1)⁺; HPLC 95,46% (a 254 nm) (R_t: 4,156; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,62-4,74 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,22-3,25 (m, 3H), 3,08-3,09 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

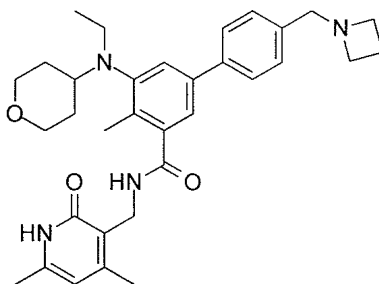
Ejemplo 81: 4'-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenilo]-3-carboxamida, (0,1 g, 27%);



Compuesto 81

Datos analíticos: LCMS: 607,35 (M+1)⁺; HPLC 95,48% (a 254 nm) (R_t: 4,237; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=3,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz). [4 H fusionado en el pico del disolvente].

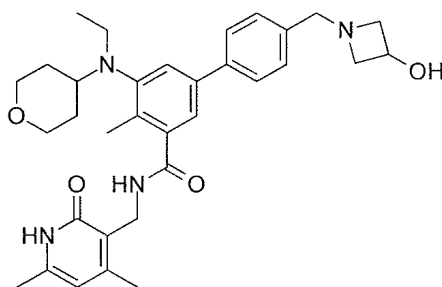
- 10 Ejemplo 82: 4'-(azetidín-1-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 82

Datos analíticos: LCMS: 543,40 (M+1)⁺; HPLC 96,50% (a 254 nm) (R_t: 4,010; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,54 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J=8 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 7H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,2 Hz).

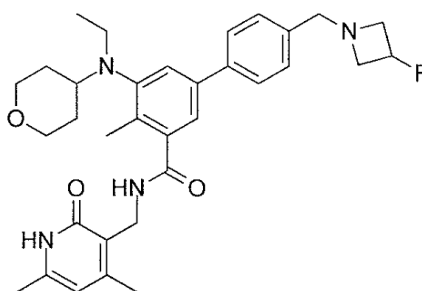
- 20 Ejemplo 83: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 83

Datos analíticos: LCMS: 559,80 (M+1)⁺; HPLC 96,10% (a 254 nm) (R_t: 3,917; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,54 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J=4,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,28 (d, 1H, J=6,4 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,48 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,75 (t, 2H, J=6,8 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,2 Hz).

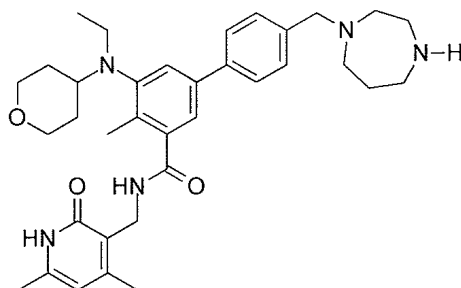
- 10 Ejemplo 84: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-fluorazetidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 84

Datos analíticos: LCMS: 561,25 (M+1)⁺; HPLC 97,99% (a 254 nm) (R_t: 4,021; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,04-1,06 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz) [2H fusionado en el pico del disolvente].

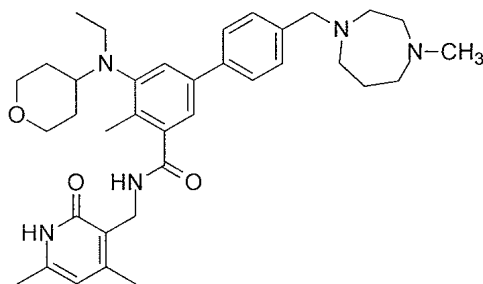
Ejemplo 86: 4'-((1,4-diazepan-1-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 86

Datos analíticos: LCMS: 585,37 (M+1)⁺; HPLC 87,74% (a 254 nm) (R_t; 3,715; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,08-3,09 (m, 3H), 3,02 (bs, 4H), 2,96 (m, 3H), 2,64-2,66 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

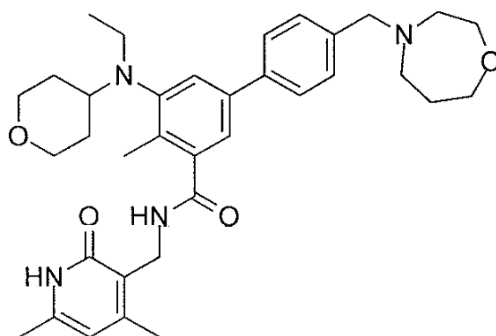
Ejemplo 87: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 87

Datos analíticos: LCMS: 600,30 (M+1)⁺; HPLC 99,46% (a 254 nm) (R_t; 3,713; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,09-3,28 (m, 3H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 5H), 2,56 (t, 2H, J=6 Hz), 2,24 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

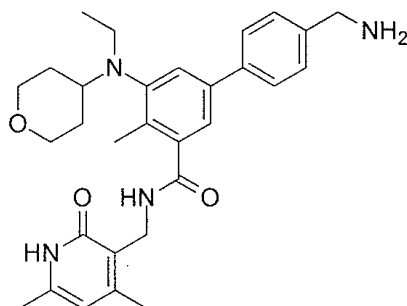
Ejemplo 88: 4'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 88

Datos analíticos: LCMS: 587,40 (M+1)⁺; HPLC 96,85% (a 254 nm) (R_t: 4,055; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,69 (t, 3H, J=6 Hz), 3,64 (s, 1H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,59-2,64 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

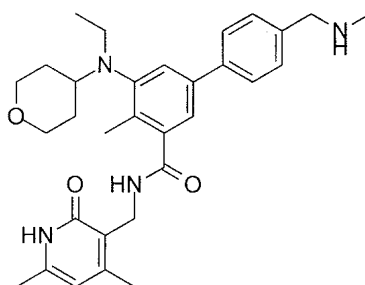
- 10 Ejemplo 89: 4'-(aminometil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 89

Datos analíticos: LCMS: 503,40 (M+1)⁺; HPLC 79,83% (a 254 nm) (R_t: 3,846; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,63 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,92 (s, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

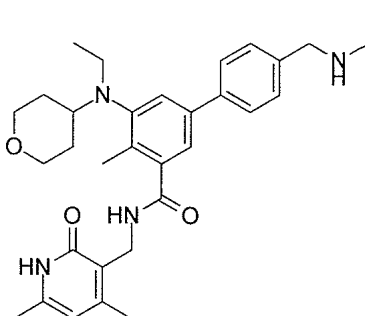
Ejemplo 90: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((metilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 90

Datos analíticos: LCMS: 517,30 (M+1)⁺; HPLC 98,05% (a 254 nm) (R_t: 3,886; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,51 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,11-3,25 (m, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

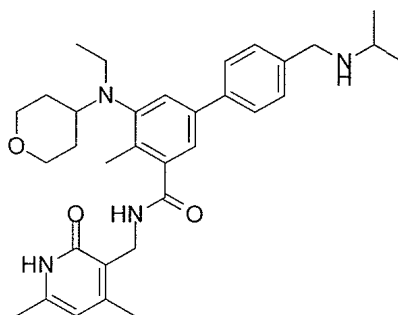
- 10 Ejemplo 91: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((etilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 91

Datos analíticos: LCMS: 531,35 (M+1)⁺; HPLC 98,28% (a 254 nm) (R_t: 3,977; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=2 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=6 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 3H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,03 (t, 3H, J=7,2 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

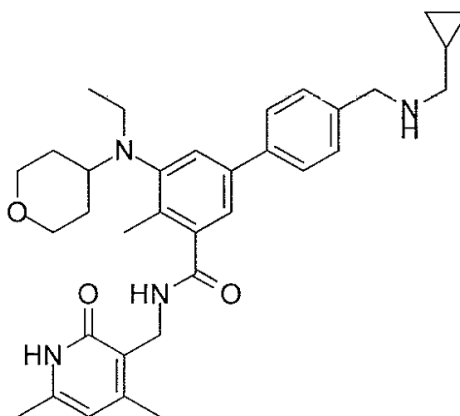
- 20 Ejemplo 92: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal TFA



Compuesto 92

Datos analíticos: LCMS: 545,40 (M+1)⁺; HPLC 94,74% (a 254 nm) (R_t: 4,081; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,19 (t, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J=10,8 Hz), 3,09-3,22 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 3H), 1,28 (d, 6H, J=6,4 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

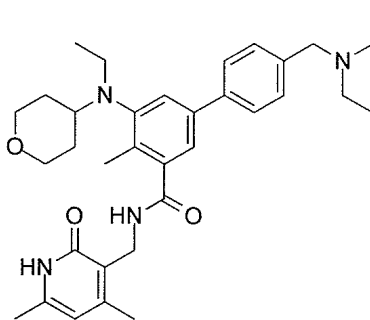
- 10 Ejemplo 93: 4'-((ciclopropilmetil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 93

Datos analíticos: LCMS: 557,35 (M+1)⁺; HPLC 96,44% (a 254 nm) (R_t: 4,182; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=5,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=5,2 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,22-3,37 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,98 (t, 6H, J=7,2 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

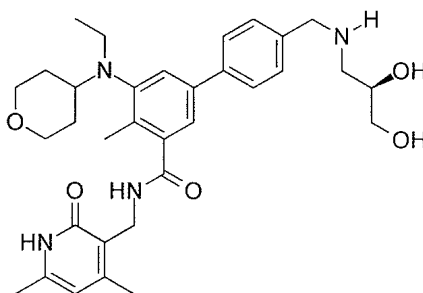
- Ejemplo 94: 4'-((dietil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 94

Datos analíticos: LCMS: 559,20 (M+1)⁺; HPLC 98,33% (a 254 nm) (R_t; 4,126; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,51-4,56 (m, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,11-3,25 (m, 3H), 3,01-3,09 (m, 3H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

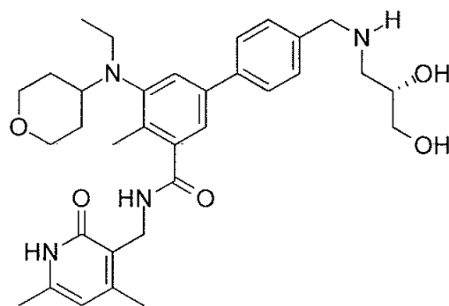
- 10 Ejemplo 95: (R)-4'-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 95

Datos analíticos: LCMS: 599,35 (M+1)⁺; HPLC 93,58% (a 254 nm) (R_t; 3,808; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,55 (bs, 1H), 3,22-3,28 (m, 3H), 3,01-3,11 (m, 3H), 2,57-2,60 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

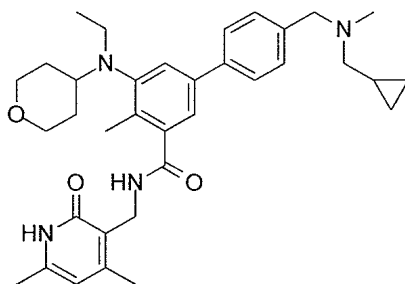
- 20 Ejemplo 96: (S)-4'-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 96

Datos analíticos: LCMS: 577,25 (M+1)⁺; HPLC 96,96% (a 254 nm) (R_t: 3,812; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11-3,25 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz), 0,46-0,47 (m, 2H), 0,081 (m, 2H).

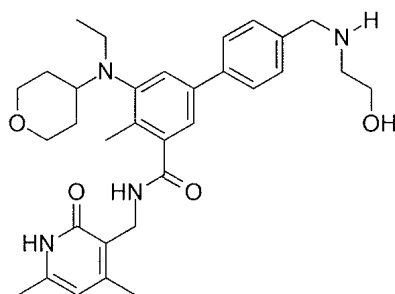
- 10 Ejemplo 97: 4'-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 97

Datos analíticos: LCMS: 571,40 (M+1)⁺; HPLC 99,80% (a 254 nm) (R_t: 4,243; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11-3,25 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz), 0,46-0,47 (m, 2H), 0,081 (m, 2H).

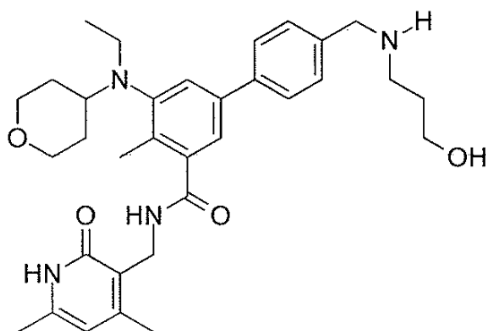
Ejemplo 98: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(((2-hidroxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 98

Datos analíticos: LCMS: 547,35 (M+1)⁺; HPLC 96,46% (a 254 nm) (R_t; 3,862; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=4,4 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

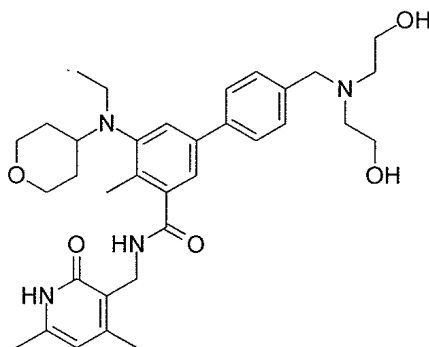
- 10 Ejemplo 99: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(((3-hidroxipropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 99

Datos analíticos: LCMS: 561,30 (M+1)⁺; HPLC 96,82% (a 254 nm) (R_t; 3,911; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,45 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz) [1 H fusionado en el pico del disolvente].

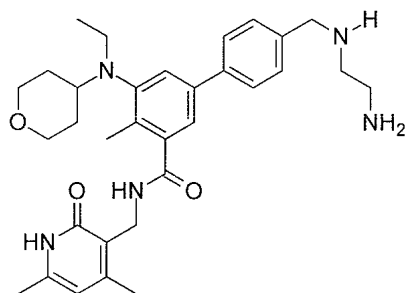
Ejemplo 100: 4'-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal TFA



Compuesto 100

Datos analíticos: LCMS: 591,25 (M+1)⁺; HPLC 99,00% (a 254 nm) (R_t: 3,860; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J=3,2 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,78-3,90 (m, 6H), 3,18-3,28 (m, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,67 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Hz).

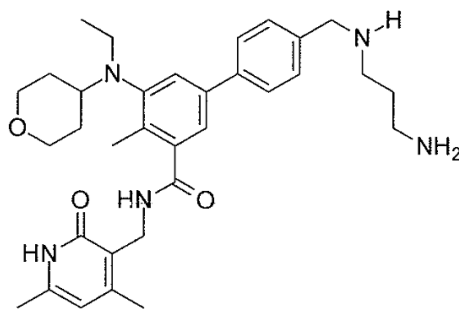
Ejemplo 101: 4'-(((2-aminoetil)amino) metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 101

Datos analíticos: LCMS: 546,35 (M+1)⁺; HPLC 93,12% (a 254 nm) (R_t: 3,721; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,19 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,99 (bs, 2H), 7,74 (d, 2H, J=8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26-4,29 (m, 3H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,11-3,27 (m, 8H), 3,03 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6Hz).

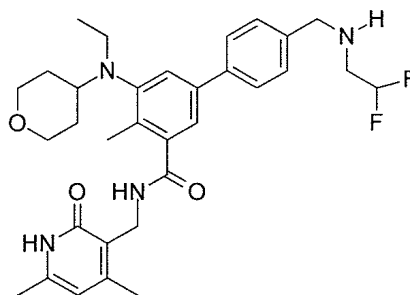
Ejemplo 102: 4'-(((3-aminopropil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal TFA



Compuesto 102

Datos analíticos: LCMS: 560,20 (M+1)⁺; HPLC 98,90% (a 254 nm) (R_t: 3,611; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 8,93 (bs, 2H), 8,20 (t, 1H), 7,79 (bs, 2H), 7,73 (d, 2H, J=8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,11-3,16 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,87-2,88 (m, 1 H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

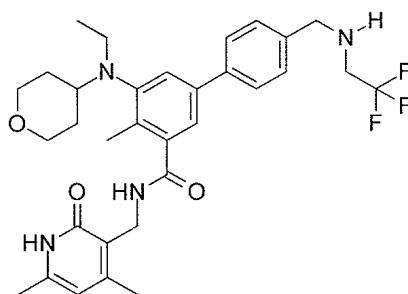
- 10 Ejemplo 103: 4'-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 103

Datos analíticos: LCMS: 567,30 (M+1)⁺; HPLC 92,86% (a 254 nm) (R_t: 3,984; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,38-7,40 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,01 (t, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

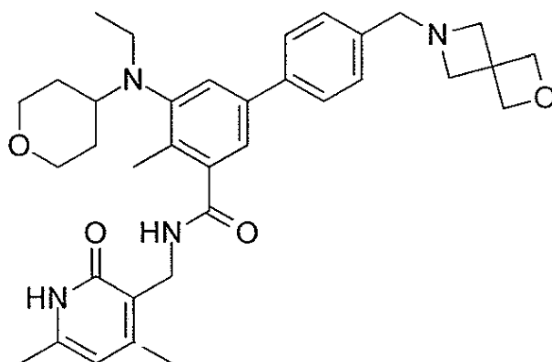
- 104: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 104

Datos analíticos: LCMS: 585,25 (M+1)⁺; HPLC 99,52% (a 254 nm) (R_t: 4,175; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39-7,40 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,80-3,83 (m, 4H), 2,93-3,27 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

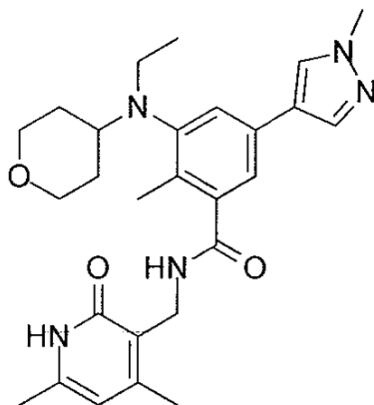
Ejemplo 105: 4'-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 105

Datos analíticos: LCMS: 585,40 (M+1)⁺; HPLC 99,67% (a 254 nm) (R_t: 3,99; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,28 (d, 2H, J=4,8Hz), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,32 (2 protones fusionados en el pico del disolvente), 3,24-3,22 (m, 4H), 3,09-3,01 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 2H), 0,83 (t, 3H J=6,4Hz).

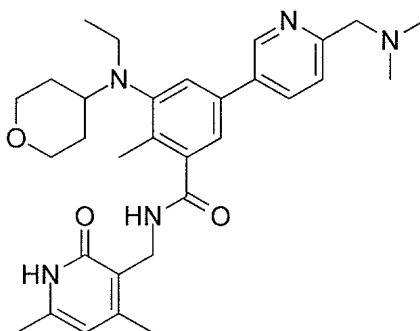
Ejemplo 108: Síntesis de 5-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 109

5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,2 g, 0,42 mmol) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (0,105 g, 0,505 mmol) en una
 10 mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,16 g, 1,51 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,048 g, 0,042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el
 15 disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,100 g, 50%). LCMS: 478,20 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 95,82% (a 254 nm) (R_f : 4,322; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45(s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,83 (m, 5H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 2H), 0,86 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ejemplo 110: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



Compuesto 110

Etapa 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

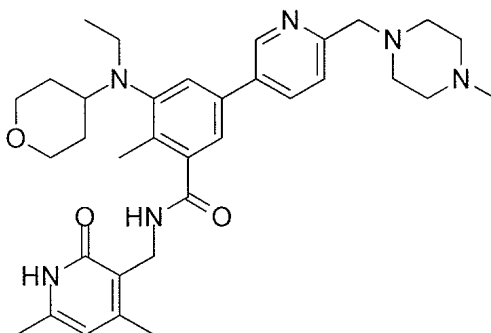
25 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1 g, 2,15 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0,539 g, 2,31 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 mL + 3 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,82 g, 7,74 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,288 g, 0,042 mmol) y se purgó de nuevo durante 10 min con argón.

La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado (0,60 g, 57%).

5 Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0,102 g, 0,203 mmol) y dimetilamina (0,044 g, 2 M 0,507 mL, 1,01 mmol) en dicloroetano (3 mL), se añadió ácido acético (0,073 g, 1,021 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,129 g, 0,609 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua, la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, dando el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 75%). LCMS: 532,30 (M+1)⁺; HPLC 97,53% (a 254 nm) (R_t: 3,878; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=1,2 Hz), 8,20 (t, 1H, J=4,8 Hz), 8,02 (d, 1H, J=6,4 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,22-3,24 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

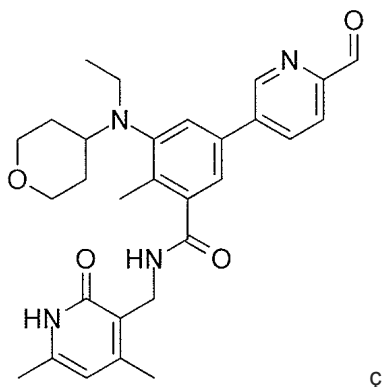
Ejemplo 111: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)benzamida



25

Compuesto 111

Etapa 1a: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

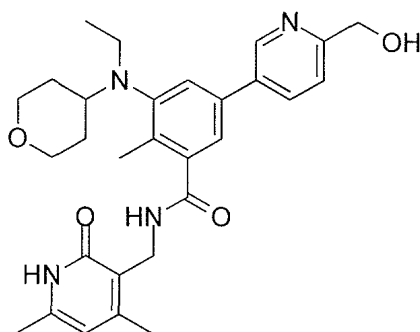


5

5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida 1 g, 2,15 mmol) y ácido (6 formilpiridin-3-il)borónico (0,539 g, 2,31 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 mL + 3 mL), se añadió Na_2CO_3 (0,82 g, 7,74 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,288 g, 0,25 mmol) y se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado (0,60 g, 57%).

10

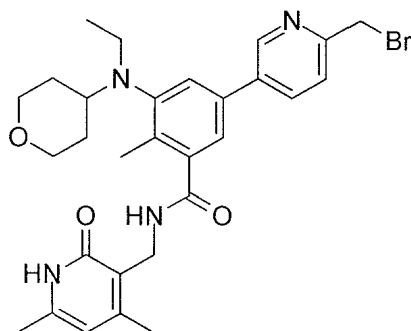
Etapa 1b: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



15

Cuando se repitió la reacción anterior en una escala de 1,5 g, se aisló N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida (0,350 g, 22%).

Etapa 2: Síntesis de 5-(6-(bromometil)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

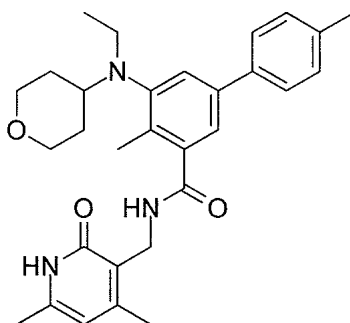


A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida (0,35 g, 0,694 mmol) en DCM (5 mL) se añadió trifenilfosfina (0,361 g, 1,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Finalmente, a ello se añadió en porciones CBr_4 (0,318 g, 1,38 mmol) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se lleva a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar el material bruto que, a continuación, la purificación en columna dio el compuesto deseado (0,35 g, 89%).

Etapas 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una disolución agitada de 5-(6-(bromometil)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,175 g, 0,309 mmol) disuelto en THF (2 mL), se añadió 1-metil-piperazina (0,309 g, 1,54 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se lleva a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando material bruto que después se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,028 g, 15%). LCMS: 587,40 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,05% (a 254 nm) (R_t : 3,831; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,59 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4 Hz), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,16-3,43 (m, 13H), 2,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=6,4 Hz).

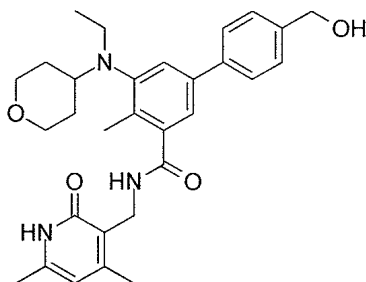
Ejemplo 112: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 112

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0,42 mmol) y ácido p-tolil-borónico (86 mg, 0,63 mmol) en dioxano (3 mL), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,75 mL, 1,51 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48 mg, 0,04 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación por cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (150 mg, 73%). LCMS: 488,20 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 99,33% (a 254 nm) (R_t : 5,393; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,51 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J=8 Hz), 7,19 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

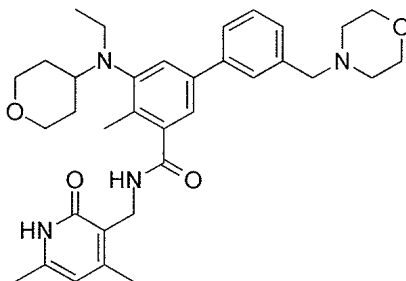
Ejemplo 113: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(hidroximetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 113

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0,42 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (96 mg, 0,63 mmol) en dioxano (2,5 mL), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,75 mL, 1,51 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48 mg, 0,04 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación por cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (130 mg, 62%). LCMS: 504,15 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,86% (a 254 nm) (R_t : 4,240; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,20 (t, 1H, J=5,2 Hz), 4,52 (d, 2H, J=5,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1 H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 114: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 114

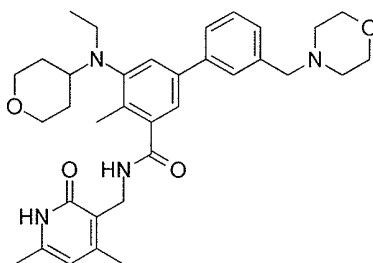
Etapa 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (400 mg, 0,84 mmol) y ácido (3-formilfenil)borónico (189 mg, 1,26 mmol) en dioxano (2 mL), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (1,5 mL, 3,03 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97 mg, 0,08 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación por cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (270 mg, 64%).

Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (270 mg, 0,53 mmol) y morfolina (94 mg, 1,07 mmol) en dicloroetano (5 mL), se añadió ácido acético (194 mg, 3,23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (343 mg, 1,61 mmol) a 0°C a la mezcla de reacción, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de la purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (200 mg, 65%). LCMS: 573,25 (M+1)⁺; HPLC 90,21% (a 254 nm) (R_t: 4,048; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J=5,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,37 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

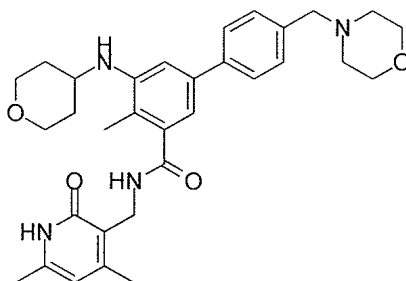
Ejemplo 115: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((3-(morfolinometil)azetidín-1-il)metil)-(1,1'-bifenil)-3-carboxamida



Compuesto 115

El compuesto 115 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 67. Datos analíticos: LCMS: 642,45 (M+1)⁺; HPLC 93,13% (a 254 nm) (R_t: 3,803; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,54 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 6H), 3,22-3,24 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,56-2,58 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 116: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 116

Etapa 1: Síntesis de 4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

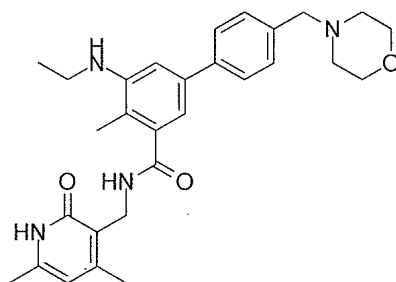
A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (600 mg, 1,83 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (833 mg, 2,75 mmol) en dioxano (9 mL), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (3,30 mL, 6,60 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (211 mg, 0,18 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (500 mg, 77%).

Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Se añadió NaOH acuoso (73 mg, 1,76 mmol) a una disolución agitada de 4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,17 mmol) en etanol (10 mL) y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 veces) y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida proporcionó el ácido respectivo (350 mg, 72,4%).

A una disolución enfriada con hielo del ácido anterior (200 mg, 0,48 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron EDCI (139 mg, 0,73 mmol) y trietilamina (0,17 mL, 1,21 mmol). Luego, después de 15 minutos de intervalo de agitación a 0°C, se añadieron HOBT (78 mg, 0,58 mmol) seguido de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (148 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y la agitación continuó durante toda la noche. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (5 veces). La capa orgánica reunida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de lavados de disolvente proporcionó el compuesto del título (50 mg, 19%). LCMS: 545,15 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 95,86% (a 254 nm) (R_t : 4,382; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,34 (d, 2H, J=7,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,83 (d, 2H, J=7,6 Hz), 4,58 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 4,04 (d, 2H, J=4,8-Hz), 3,85-3,88 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,41-3,47 (m, 3H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,50-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 117: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 117

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etilamino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 4,09 mmol) y acetaldehído (180 mg, 4,09 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió ácido acético (1,47 g, 24,58 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,6 g, 12,29 mmol) a

0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y la agitación continuó durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de la purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (600 mg, 55%).

5 Etapa 2: Síntesis de 5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

10 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(etilamino)-2-metilbenzoato de metilo (600 mg, 2,2 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (1,0 g, 3,3 mmol) en dioxano (5 mL), se añadió disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (3,96 mL, 7,93 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (255 mg, 0,22 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (800 mg, 98%).

Etapa 3: Síntesis de ácido 5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

15 Se añadió NaOH acuoso (130 mg, 3,25 mmol) a una disolución agitada de compuesto 6 (600 mg, 2,17 mmol) en etanol (10 mL) y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH ~ 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 veces) y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto deseado (700 mg, 91%). LCMS: 355,05 (M+1)⁺; HPLC 89,74% (a 254 nm) (R_i: 3,854; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, J=8 Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,06 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,79 (t, 2H, J=12 Hz), 3,53 (q, 2H, J=7,2 Hz), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=7,2 Hz).

20

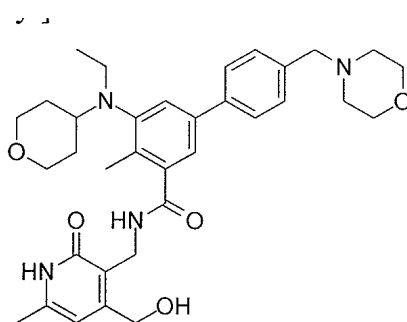
25 Etapa 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Ácido 5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (300 mg, 0,84 mmol) se disolvió en DMSO (2 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (257 mg, 1,69 mmol). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió a la mezcla de reacción PyBOP (660 mg, 1,26 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en hielo, se extrajo con MeOH al 10%/DCM (5 veces). La capa orgánica reunida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de lavados con disolvente proporcionó el compuesto del título (100 mg, 24%). LCMS: 489,20 (M+1)⁺; HPLC 96,41% (a 254 nm) (R_i: 4,060; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,73 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,55 (d, 2H, J=7,2 Hz), 6,80 (d, 2H, J=7,6 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,95 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J=6,8 Hz).

30

35

40 Ejemplo 118: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 118

Etapa 1: Síntesis de terc-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi) silano

- 5 A una disolución enfriada con hielo de prop-2-in-1-ol (10,0 g, 178,3 mmol) e imidazol (18,2 mg, 267,5 mmol) en dicloroetano (500 mL) se añadió TBDMSCl (40,24 g, 267,5 mmol) y se continuó agitando a 0°C durante 1,5 h. Tras la compleción, se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de lavados de disolvente proporcionó el compuesto deseado (20 g, 67%).

Etapa 2: Síntesis de 5-((terc.-butildimetilsilil)oxi)pent-3-in-2-ona

- 10 A una disolución agitada de terc.-butildimetil(prop-2-in-1-iloxi)silano (20,0 g, 116,9 mmol) en THF (400 mL) a -78°C se añadió n-BuLi (90 mL, 140,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió trifluoruro-eterato de boro (18 mL, 140,0 mmol). Después de 10 minutos de agitación se añadió anhídrido acético (15 mL, 153,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 2,5 h. La reacción se enfrió bruscamente con disolución acuosa de NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de lavados de disolvente proporcionó C (13 g, 52%).

Etapa 3: Síntesis de 4-(((terc.-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

- 20 A una disolución agitada del compuesto 5-((terc.-butildimetilsilil)oxi)pent-3-in-2-ona (13,0 g, 61,0 mmol) y cianoacetamida (6,2 g, 73,2 mmol) en una mezcla de etanol y agua (9:1) (270 mL) a temperatura ambiente se añadió acetato de piperidina (catalítico) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después de la separación, se añadió agua disolvente y el producto sólido se filtró. El producto sólido en el lavado con agua seguido de éter y hexano proporcionó el compuesto deseado (5,5 g, 32%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(aminometil)-4-(((terc.-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

- 25 A una disolución agitada de 4-(((terc.-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (5,5 g, 19,7 mmol) en metanol (100 mL) y amoníaco (30 mL) se añadió níquel Raney (cuantitativo) y la mezcla de reacción se agitó en presencia de hidrógeno bajo presión de globo durante 14 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. La separación del disolvente bajo presión reducida proporcionó el compuesto deseado (3,5 g, 63%).

- 30 Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

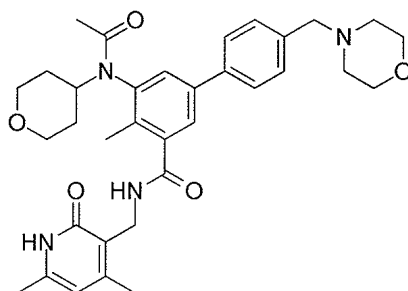
- Se añadió NaOH acuoso (70 mg, 1,7 mmol) a una disolución agitada de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (400 mg, 1,1 mmol) en etanol (60 mL) y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH ~ 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 veces) y la capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente bajo presión reducida proporcionó el ácido correspondiente (320 mg, 83,55%).

A continuación, el ácido anterior (400 mg, 1,1 mmol) se disolvió en DMSO (4 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4-(((terc.-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (525 mg, 1,7 mmol). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción PyBOP (900 mg, 1,6 mmol) y la agitación se continuó durante toda la noche. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en hielo, se extrajo con MeOH al 10%/DCM (5 veces). La capa orgánica reunida se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de lavados de disolvente proporcionó el compuesto deseado (230 mg, 40%).

Etapas 6: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (250 mg, 0,5 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (230 mg, 7,6 mmol) en dioxano (5 mL), se añadió disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (0,9 mL, 1,8 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna, proporcionó el compuesto del título (60 mg, 25%). LCMS: 589,35 (M+1)⁺; HPLC 95,58% (a 254 nm) (R_f: 3,524; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,54 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,38 (d, 2H, J=5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,01-3,09 (m, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 119: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 119

Etapas 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato de metilo

Una disolución de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (520 mg, 1,58 mmol) se calentó a 70°C en 3 mL de anhídrido acético durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió bruscamente con un NaHCO₃ sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100 a 200) para obtener el compuesto diana (400 mg, 68%).

Etapas 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida

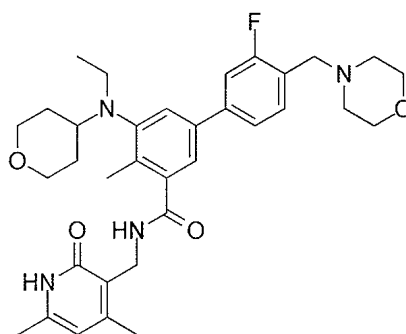
Una mezcla de 5-bromo-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato de metilo (400 mg, 1,08 mmol) y NaOH (47 mg, 1,13 mmol) en 5 mL de etanol:agua (2:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el material bruto se disolvió en agua, se ajustó a pH 5 a 6 por adición lenta de HCl y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 400 mg de ácido.

El ácido bruto (400 mg, 1,23 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (370 mg, 2,46 mmol), PyBOP (960 mg, 1,85 mmol) y trietilamina (0,17 mL, 1,23) mezcla se agitó en 2 mL de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100 a 200) para obtener 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida (95 mg, 17,3%).

Etapla 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-[1,1'-bifenil]-3 carboxamida

Una disolución de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida (50 mg, 0,10 mmol), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (41 mg, 0,13 mmol), carbonato de sodio (27 mg, 0,25 mmol) en 3 mL de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh)₃ (12 mg, 0,0012 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, antes de la extracción con MeOH al 10% en DCM, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (26 mg, 23%). LCMS: 609,35 (M+1)⁺; HPLC 97,81% (a 254 nm) (R_t: 4,407; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 4H), 5,87 (s, 1H), 4,54-4,57 (m, 1H), 4,30-4,31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 6H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 6H), 2 protones fusionados en el pico de disolvente.

Ejemplo 120: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 120

Etapla 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

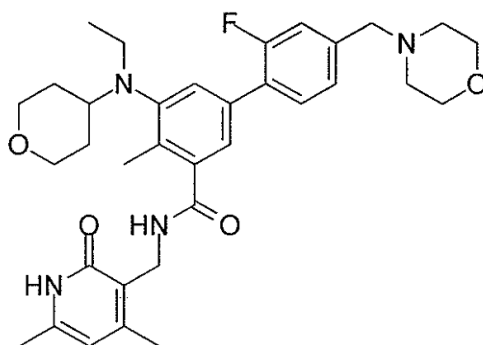
A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (300 mg, 0,63 mmol) y ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (160 mg, 0,94 mmol) en dioxano (6 mL), se añadió disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,15 mL, 2,3 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh)₃ (72 mg, 0,06 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna, proporcionó el compuesto del título (288 mg, 88%).

Etapla 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (285 mg, 0,55 mmol) y morfina (149 mg, 1,64 mmol) en

dicloroetano (5 mL) se añadió ácido acético (0,2 mL, 3,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (349 mg, 1,64 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de purificación cromatográfica y HPLC prep. proporcionó el compuesto del título (70 mg, 20%). LCMS: 591,45 (M+1)⁺; HPLC 98,95% (a 254 nm) (R_i: 4,034; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,5 (bs, 1H), 10,1 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66-7,73 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (m, 5H), 3,96 (m, 2H), 3,66-3,86 (m, 6H), 3,17-3,34 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,57-1,67 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J = 6 Hz).

Ejemplo 121: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 121

Etapas 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (300 mg, 0,62 mmol) y ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (158 mg, 0,94 mmol) en dioxano (3 mL), se añadió disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,13 mL, 2,26 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0,06 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna, proporcionó el compuesto del título (300 mg, 91%).

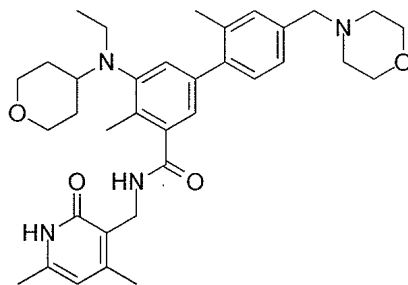
Etapas 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (300 mg, 0,57 mmol) y morfolina (100 mg, 1,15 mmol) en dicloroetano (4 mL) se añadió ácido acético (207 mg, 3,46 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (367 mg, 1,73 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (300 mg, 87,97%).

LCMS: 591,30 (M+1)⁺; HPLC 96,03% (a 254 nm) (R_i: 4,077; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal:

1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,47- (t, 1H, J=8Hz), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J = 4,4Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 6H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,51-1,66 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

- 5 Ejemplo 122: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2',4'-dimetil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 122

- 10 Etapa 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-2',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

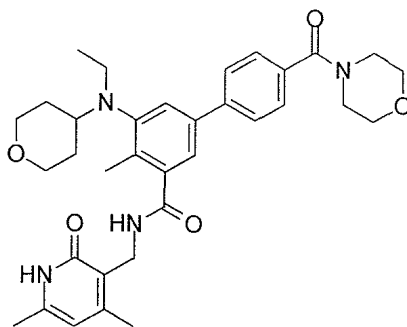
A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (400 mg, 0,84 mmol) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (310 mg, 1,26 mmol) en dioxano (2 mL), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (1,5 mL, 3,03 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97 mg, 0,08 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna, proporcionó el compuesto del título (300 mg, 69,28%).

- 20 Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2',4'-dimetil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-2',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (410 mg, 0,79 mmol) y morfolina (210 mg, 2,38 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió ácido acético (280 mg, 4,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (580 mg, 2,71 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (125 mg, 26,76%).

30 LCMS: 587,55 ($\text{M}+1$) $^+$; HPLC 97,23% (a 254 nm) (R_i : 4,065; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,91 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,15 (bs, 1H), 6,92 (bs, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27-4,35 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 3,64-3,67 (m, 3H), 3,12-3,32 (m, 10H), 2,33 (bs, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,55-1,64 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J = 6 Hz), 2 protones fusionados en el pico del disolvente.

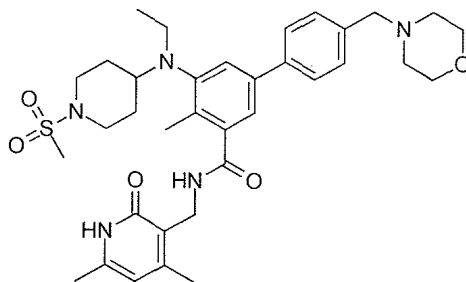
- 35 Ejemplo 123: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-metil-4'-(morfolino-4-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 123

5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (300 mg, 0,63 mmol) y morfolino(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (260 mg, 0,82 mmol) en dioxano (10 mL), se añadió disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (1,13 mL, 2,27 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 mg, 0,06 mmol) y se purgó de nuevo durante 15 min con argón. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la
 10 compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de purificación cromatográfica en columna, proporcionó el compuesto del título (250 mg, 68%). LCMS: 587,35 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 93,85% (a 254 nm) (R_f : 4,535; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ
 15 11,46 (bs, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4Hz), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 8H), 3,23-3,25 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52-1,68 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 124: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-((metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



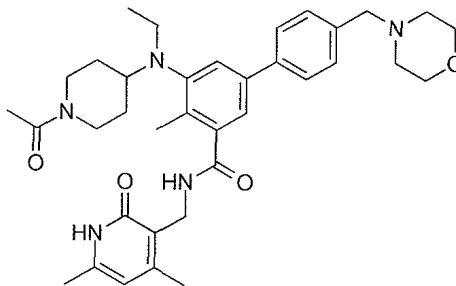
Compuesto 124

20 A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,2 g, 0,35 mmol) en DCM (8 mL) se añadió trietilamina (0,106 g, 1,04 mmol) y cloruro de mesilo (0,08 g, 0,69 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando material bruto que después se disolvió en metanol (10 mL) y se añadió NaOH (0,021 g, 0,52 mmol). Esta
 25 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Tras la compleción, se llevó a cabo la extracción utilizando MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y el material bruto se purificó mediante lavado con disolvente, dando el compuesto del título (0,1 g, 45,45%).

30 LCMS: 650,85 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 95,37% (a 254 nm) (R_f : 4,258; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal:

1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57-7,59 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,4Hz), 3,58 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 4H), 3,09-3,11 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81-1,83 (m, 2H), 1,59-1,61 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J = 6 Hz).

- 5 Ejemplo 125: Síntesis de 5-((1-acetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

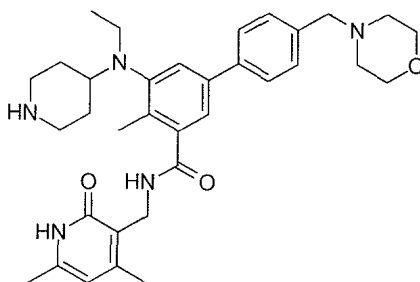


Compuesto 125

- 10 A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,25 g, 0,44 mmol) y ácido acético (0,052 g, 0,86 mmol) en DMF (3 mL), se añadió EDCI (0,123 g, 0,64 mmol) y HOBt (0,087 g, 0,64 mmol) seguido por la adición de trietilamina (0,108 g, 1,06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la compleción de la reacción, se añadió agua a ello y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,1 g, 37,31%).

- 20 LCMS: 614,75 ($\text{M}+1$) $^+$; HPLC 97,57% (a 254 nm) (R_t : 4,140; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,4Hz), 3,78 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 6H), 2,99-3,08 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2 protones fusionados en el pico del disolvente.

- 25 Ejemplo 126: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 126

Etapas 1: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (4,5 g, 18,44 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11,01 g, 55,33 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (6,64 g, 110,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,72 g, 55,28 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (5,2 g, 66,24%).

Etapa 2: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)(etil)amino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 11,70 mmol) y acetaldehído (1,58 g, 35,12 mmol) en dicloroetano (60 mL) se añadió ácido acético (4,24 g, 70,66 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,44 g, 35,09 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato sódico acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado (5 g, 93,45%).

Etapa 3: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió NaOH acuoso (0,7 g, 17,50 mmol) a una disolución de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)(etil)amino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 10,94 mmol) en etanol (50 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó utilizando ácido cítrico hasta pH 4. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (4,8 g, 99,17%).

A continuación, el ácido anterior (4,8 g, 10,90 mmol) se disolvió en DMSO (20 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (3,32 g, 21,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir a ello PyBOP (8,50 g, 16,35 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 70,96%).

Etapa 4: Síntesis de 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

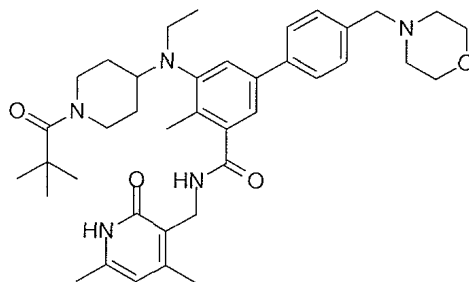
A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,47 mmol) y ácido 4-(morfolinometil)-fenilborónico (1,58 g, 5,21 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,32 g, 12,45 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,4 g, 0,35 mmol) y se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3,5 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado (1,6 g, 68,66%).

Etapa 5: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 1,93 mmol) se recogió en DCM (20 mL), a ello se añadió TFA (10 mL) a 0°C y se agitó a r.t. durante 2 h. Tras completarse la reacción, el disolvente se separó a presión reducida, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener material bruto; que luego se purificó mediante lavado con acetonitrilo para dar el compuesto del título (0,9 g, 81,81%).

LCMS: 572,35 (M+1)⁺; HPLC 96,59% (a 254 nm) (R_i: 3,964; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,38 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4Hz), 3,48-3,57 (m, 8H), 2,98-3,10 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,48-1,51 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 127: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-pivaloilpiperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

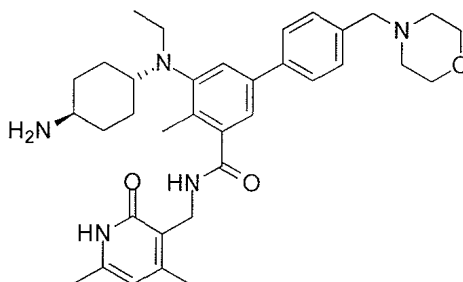


Compuesto 127

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,2 g, 0,34 mmol) se disolvió en DMSO (2 mL) y a ello se añadió ácido píválico (0,107 g, 1,04 mmol) y trietilamina (0,106 g, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir a ello PyBOP (0,27 g, 0,52 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para obtener material bruto; que se purificó luego por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 60,86%).

LCMS: 656,65 (M+1)⁺; HPLC 97,51% (a 254 nm) (R_i: 4,555; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,2), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,49-3,58 (m, 6H), 3,06-3,08 (m, 3H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,38-1,41 (m, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,83 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 128: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 128

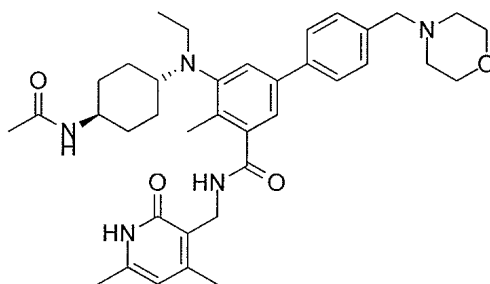
Etapas 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,57 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (5,6 g, 26,74 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (7,4 g, 123,33 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13 g, 61,72 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato sódico acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 38,88%).
- 10 Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)-amino)ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo
- 15 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,4 g, 3,18 mmol) y acetaldehído (0,419 g, 9,52 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (1,14 g, 19,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 g, 9,43 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato sódico acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 84,45%).
- 20 Etapa 3: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo
- 25 Se añadió NaOH acuoso (0,16 g, 4,0 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)-amino)ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,25 g, 2,67 mmol) en etanol (10 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Tras la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó utilizando ácido cítrico hasta pH 4. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (1,1 g, 90%).
- 30 A continuación, el ácido anterior (1,1 g, 2,42 mmol) se disolvió en DMSO (10 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,736 g, 4,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir a ello PyBOP (1,88 g, 3,61 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 53,57%).
- Etapa 4: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo
- 35 A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,7 g, 1,19 mmol) y ácido (4-(morfolinometil)-fenil)borónico (0,489 g, 1,78 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (0,454 g, 4,28 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,137 g, 0,119 mmol) y se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3,5 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 67,48%).
- 40 Etapa 5: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida
- 45 ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,55 g, 0,80 mmol) se recogió en DCM (10 mL), a ello se añadió TFA (3 mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la compleción de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida, y la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a

presión reducida para obtener el producto bruto que luego se purificó mediante lavado con acetonitrilo para dar el compuesto del título (0,42 g, 89,36%).

LCMS: 586,45 (M+1)⁺; HPLC 98,38% (a 254 nm) (R_i: 3,667; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 7,6), 7,35-7,38 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 3,2Hz), 3,58 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,09-3,10 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,78 (m, 4H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,05-1,08 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J = 6,4 Hz)

Ejemplo 129: Síntesis de 5-(((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

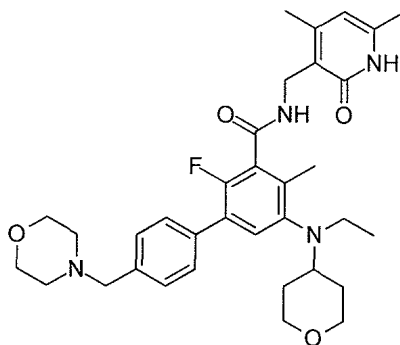


Compuesto 129

A una disolución agitada de 5-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,25 g, 0,42 mmol) y ácido acético (0,151 g, 0,85 mmol) en DMF (3 mL) se añadió EDCI (0,123 g, 0,64 mmol) y HOBT (0,057 g, 0,42 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,064 g, 0,63 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la compleción de la reacción, se añadió agua a ello y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,11 g, 41,04%).

LCMS: 628,35 (M+1)⁺; HPLC 98,79% (a 254 nm) (R_i: 3,902; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4Hz), 3,99 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 6H), 3,10-3,11 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74-1,79 (m, 6H), 1,43-1,46 (m, 2H), 1,08-1,11 (m, 2H), 0,81-0,94 (t, 4H).

Ejemplo 130: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 130

Etapa 1: Ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico

Una disolución de ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (2 g, 12,98 mmol) en H₂SO₄ concentrado (15,77 ml, 295,85 mmol) se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo al aire. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (1 ml, 16,78 mmol) y H₂SO₄ concentrado (1 ml, 18,76 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -5 a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agitó a -5 a 0°C durante 30 minutos antes de verterla sobre hielo (100 g). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua desionizada (25 ml) seguido de salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2 g (77%) de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico en forma de un sólido blanco. LC-MS 99%, 1,31 min (3 minutos método LC-MS), m/z= 198,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,04 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico

A una disolución de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (100 mg, 0,5 mmol) en H₂SO₄ concentrado (0,5 ml, 9,38 mmol) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (79 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, durante las cuales se formó un precipitado. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua desionizada (3 mL) y el precipitado resultante se filtró. El sólido se lavó con agua desionizada (2 mL) y se secó al aire durante 2 horas para dar 123 mg (88%) de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS 94%, 1,61 min (3 minutos método LC-MS), m/z=275,9/277,9 (ES-), ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,25 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo

A una disolución de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico (2,41 g, 8,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió K₂CO₃ (2,4 g, 17,34 mmol) seguido de yodometano (0,7 ml, 11,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con agua desionizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ (aq) (50 mL) y después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 98:2 heptano:EtOAc a 9:1 heptano:EtOAc) para dar 2,43 g (89%) de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo en forma de un sólido blanco. LC-MS 99%, 2,18 min (3 minutos método LC-MS), m/z = sin ionización, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

Etapa 4: Síntesis de 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2,43 g, 8,32 mmol) en metanol (80 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (4,37 g, 83,2 mmol) seguido de agua desionizada (40 ml). La mezcla se calentó a 70°C al aire antes de la adición de hierro (2,79 g, 49,92 mmol). La reacción se volvió de color pardo a lo largo de 2,5 horas se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con MeOH (80 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (aq) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (aq) saturado (50 ml) antes de secar sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 heptano:EtOAc a 7:3 heptano:EtOAc) para dar 2,23 g (95%, 77% rendimientos corregidos) de 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite amarillo. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 81%, 1,87 min (3 minutos método LC-MS), m/z=261,9/263,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Etapa 5: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-[(oxan-4-il)amino] benzoato de metilo

A una disolución de 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,23 g, 8,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (32 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (1,49 ml, 16,17 mmol) seguido de ácido acético (2,78 ml, 48,5 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (5,14 g, 24,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5,5 horas no había presente material de partida sin reaccionar según LCMS. Se añadió agua desionizada (32 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃.

sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 32 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 heptano:EtOAc a 6:4 heptano:EtOAc) para dar 2,3 g (82%) de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS 99%, 2,13 min (3 minutos método LC-MS), m/z=245,9/247,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (dt J = 11,9, 3,4 Hz, 2H); 3,93 (s, 3H), 3,53 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,04 (s, 5H), 1,48 (qd, J = 11,0, 4,2 Hz, 2H).

Etapas 6: Síntesis de 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo

A una disolución de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió acetaldehído (0,81 ml, 14,44 mmol) seguido de ácido acético (0,5 ml, 8,67 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (3,06 g, 14,44 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió agua desionizada (20 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (10 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 heptano:EtOAc a 85:15 heptano:EtOAc) para dar 519 mg (96%) de 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó al dejarlo en reposo. LC-MS 94%, 2,45 min (3 minutos método LC-MS), m/z=373,9/375,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,32 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,88 (tt, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 – 1,54 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 7: Síntesis de ácido 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoico

A una disolución de 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (519 mg, 1,39 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) y MeOH (4 ml) se añadió NaOH 4 M (13,87 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C al aire durante 72 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6 M y se extrajo con DCM (5 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 526 mg (95%) de ácido 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoico en forma de una espuma beis. LC-MS 88%, 1,77 min (3 minutos método LC-MS), m/z=359,9/361,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,43 – 7,31 (m, 1H), 4,00 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,41 – 3,29 (m, 2H), 3,16 – 2,91 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,84 – 1,59 (m, 4H), 0,99 – 0,82 (m, 3H).

Etapas 8: Síntesis de 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzamida

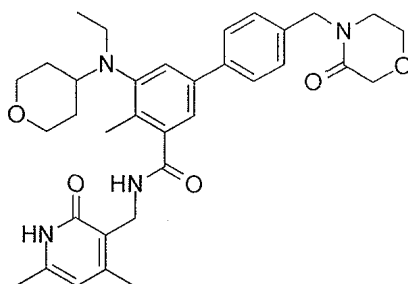
A una disolución de ácido 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoico (200 mg, 0,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió PyBOP (346,72 mg, 0,67 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (145 ml, 0,83 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%), 104 mg, 0,61 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, no se observó material de partida por LCMS. Se añadió EtOAc (20 ml) a la mezcla de reacción y esto se lavó luego con agua desionizada (5 ml) seguido por NaHCO₃ (aq) saturado (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (5 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 100% de DCM a 97:3 de DCM:MeOH) para dar 112 mg (41%) de 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzamida en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS 97%, 1,85 min (3 minutos método LC-MS), m/z=494,0/496,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,65 – 4,43 (m, 2H), 3,93 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,38 – 3,22 (m, 2H), 2,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 6H), 1,72 – 1,53 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas 9: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución de 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzamida (112 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se añadió 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (103 mg, 0,34 mmol) seguido de Na₂CO₃ (84,04 mg, 0,79 mmol). La disolución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de paladio-trifenilfosfina (1:4) (26 mg, 0,02 mmol). A continuación, la mezcla de color amarillo se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de ser calentada a 100°C. Después de 4 horas la LCMS indicó que no había presente material de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción

oscura se diluyó con agua desionizada (5 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (5 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (5 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes: 99:1 de DCM:MeOH a 95:5 de DCM:MeOH) para dar 69 mg (52%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS 97%, 2,70 min (7 minutos método LC-MS), m/z=591,2, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,10 (br s, 1H), 7,53 – 7,30 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (br s, 1H), 5,88(s, 1 H), 4,55 (br s, 2H), 3,93 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,73 – 3,69 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 14,6, 10,7, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 – 1,43 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 131 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((3-oxomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 131

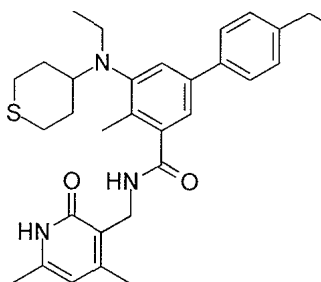
Etapa 1: Síntesis de 4'-(bromometil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución enfriada con hielo de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-hidroximetil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (450 mg, 0,89 mmol) en DCM (10 mL) se añadió trifenilfosfina (469 mg, 1,78 mmol) y tetrabromuro de carbono (741 mg, 2,25 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 16 h. Tras la compleción, la separación del disolvente a presión reducida seguido por purificación cromatográfica en columna proporcionaron el compuesto 8 (300 mg, 59%).

Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((3-oxomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución enfriada con hielo de 4'-(bromometil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (250 mg, 0,44 mmol) y morfolin-3-ona (67 mg, 0,66 mmol) en DMF (30 mL) se añadió hidruro de sodio (27 mg, 0,66 mmol). Después de 10 minutos, el hielo se retiró y la agitación se continuó durante 16 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, se añadió agua y se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna y prep. proporcionó el compuesto del título (75 mg, 29%). LCMS: 587,35 (M+1)⁺; HPLC 98,69% (a 254 nm) (R_t: 4,604; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,50 (bs, 1 H), 8,25 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,57 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 132: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 132

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)benzoato de metilo

- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2,5 g, 10,24 mmol) y dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (1,42 g, 12,29 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (3,6 mL, 61,47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,5 g, 30,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat. y el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna del bruto dio 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)benzoato de metilo (2,5 g, 71,0%).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 15 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)benzoato de metilo (2,5 g, 5,83 mmol) y acetaldehído (513 mg, 11,66 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (2,0 mL, 34,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,7 g, 17,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutraliza con NaHCO₃ sat. y el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, concentrado a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 74,0%).

- 20 Etapa 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

Una mezcla de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 5,39 mol) y NaOH (0,323 g, 8,08 mol) en 3 mL de etanol:agua (2:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el bruto se repartió entre agua y DCM, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,8 g de ácido.

- 25 Mezcla bruta de ácido (1,8 g, 5,04 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,53 mg, 10,08 mmol) y PyBOP (3,9 g, 7,56 mmol) se agitó en 3 mL de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (eluida a 4% de MeOH en DCM) para proporcionar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1,5 g, 60,7%).

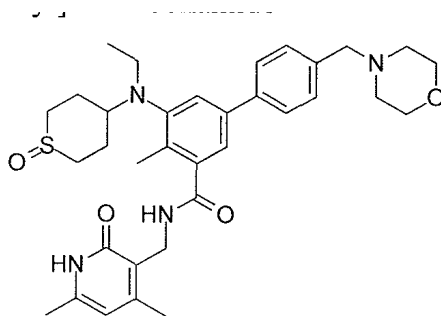
Etapa 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

- 35 Una disolución de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (800 mg, 1,629 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (740 mg, 2,443 mmol), carbonato de sodio (621 mg, 5,86 mmol) en 20 mL de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃) (188 mg, 0,16 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó

sobre Na₂SO₄, se concentró y el bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (700 mg, 73,0%).

LCMS: 589,25 (M+1)⁺; HPLC 96,75% (a 254 nm) (R_i: 4,869; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 7,78-7,89 (m, 4H), 7,64-7,66 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,13 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,77-3,89 (m, 5H), 3,49 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 5H), 2,44, 2,38, 2,30 (3s, 9H), 1,89 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 133 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-oxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

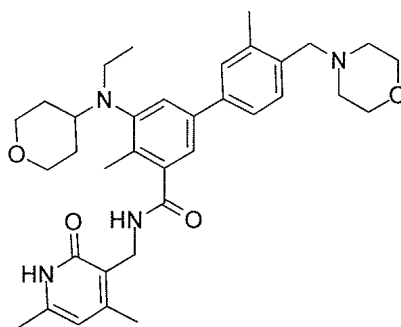


Compuesto 133

A una disolución enfiada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (200 mg, 0,34 mmol) en 2 ml de DCM, se añadió m-CPBA (70 mg, 0,41 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (monitorizada por TLC). La reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ sat., el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (60 mg, 29,3%).

LCMS: 605,25 (M+1)⁺; HPLC 44,06% y 54,42% (a 254 nm) (R_i: 4,092 y 4,448; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4 Hz), 3,58 (m, 3H), 3,48 (m, 3H), 3,18-2,86 (m, 5H), 2,67-2,59 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

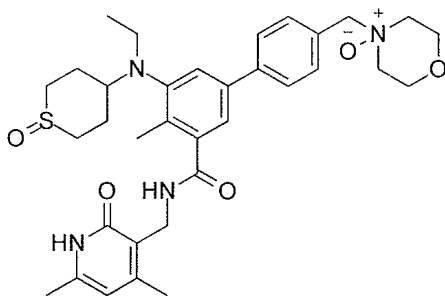
Ejemplo 134: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3',4-dimetil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 134

El Compuesto 134 se preparó con el método similar al descrito en el Ejemplo 131. Datos analíticos: LCMS: 587,4 (M+1)⁺; HPLC 98,76% (a 254 nm) (R_t: 4,11; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1 H), 8,17 (bs, 1 H), 7,41-7,20 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,44 (bs, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 3H), 2,39 (m, 7H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67-1,51 (m, 4H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

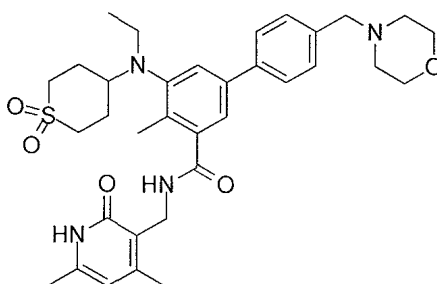
Ejemplo 135: 4-((3'-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5'-(etil(1-oxidotetrahydro 2H-tiopiran-4-il)amino)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)morfolina-4-óxido



Compuesto 135

Durante la purificación por HPLC prep mencionada anteriormente, también se aisló 4-((3'-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5'-(etil(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)morfolina-4-óxido. LCMS: 621,40 (M+1)⁺; HPLC 98,69% (a 254 nm) (R_t: 4,157; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12,18 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,79 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,62 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30 (d, 2H, J=4 Hz), 4,00-3,80 (m, 7H), 3,19 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30 (bs, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=6 Hz).

Ejemplo 136: N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((1,1-dioxidotetrahydro-2H- tiopiran-4-il)(etil)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

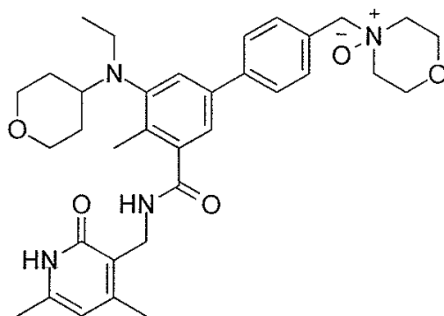


Compuesto 136

A una disolución enfriada del compuesto N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (200 mg, 0,34 mmol) en 2 ml de DCM, m-CPBA (117 mg, 0,68 mmol) se añadió a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (monitoreado por TLC). La reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Después de cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto del título en forma de sal de TFA después de la purificación adicional por HPLC prep. (80 mg, 38,1%).

LCMS: 621,45 (M+1)⁺; HPLC 99,93% (a 254 nm) (R_i: 4,522; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12,22 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,78 (d, 2H, J=8 Hz), 7,61 (d, 2H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,00-3,80 (m, 7H), 3,32 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 y 7,2 Hz).

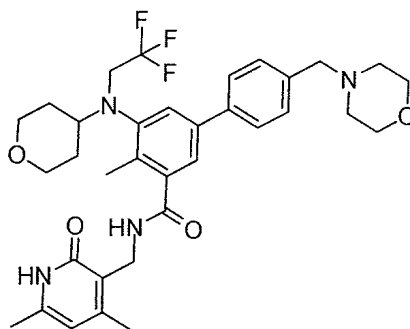
Ejemplo 137 Síntesis de N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H- piran-4-il)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 137

A una disolución agitada de N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (200 mg, 0,35 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, se añadió m-CPBA (60 mg, 0,35 mmol) y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente por adición de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de lavado con disolvente proporcionó el compuesto del título (120 mg, 58%). LCMS: 589,35 (M+1)⁺; HPLC 95,56% (a 254 nm) (R_i: 4,143; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,5 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 9H), 1,67-1,51 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 138 Síntesis de N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 138

Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico

Una disolución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (5,0 g, 23 mmol) en H₂SO₄ concentrado (27 ml, 512 mmol) se enfrió a 5°C en un baño de acetona/hielo. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (1,9 ml, 30 mmol) y H₂SO₄ concentrado (2,8 ml, 52 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -5 a 0°C a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción amarilla se agitó a -5 a 0°C durante 2 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (150 g) y después el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se secó al aire para dar el compuesto del título (5,5 g, 52%) en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS 57%, 1,82 min (3,5 minutos método LC-MS), sin ionización; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (s, 1H) 8,13 (d, J=1,58 Hz, 1H) 2,43 (s, 3H).

Etapas 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

- 10 A una disolución de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (5,5 g, 21 mmol) en DMF (42 ml) bajo nitrógeno se añadió Na₂CO₃ (3,4 g, 32 mmol) seguido por yodometano (2,0 mL, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua desionizada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (aq) saturado (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para dar el compuesto del título (6,3 g, 61%) en forma de un aceite amarillo. LC-MS 57%, 2,20 min (3,5 minutos método LC-MS), sin ionización; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,38 (d, J=2,05 Hz, 1H) 7,23 (d, J=2,05 Hz, 1H) 3,20 (s, 3H) 1,82 (s, 3H).

Etapas 3: Síntesis de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo

- 20 A una disolución de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6,3 g, 21 mmol) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de amonio (11,0 g, 209 mmol) seguido por agua desionizada (75 ml). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (7,0 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, antes de dejar enfriar a la temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con MeOH (150 ml) y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (aq) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (aq) saturado (3 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho Isolute de 50 g de sílice, 5-20% de EtOAc:Heptanos) para dar el compuesto del título (3,0 g, 51%) en forma de un aceite amarillo pálido espeso. LC-MS 87%, 1,89 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 243,9, 244,9, 245,9, 246,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,34 (d, J=1,89 Hz, 1H) 6,95 (d, J=1,89 Hz, 1H) 3,88 (s, 3H) 3,80 (br. s., 2H) 2,29 (s, 3H).

Etapas 4: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo

- 30 A una disolución de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3,0 g, 12 mmol) en 1,2-dicloroetano (48 ml) bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (2,3 ml, 25 mmol) seguido de ácido acético (4,2 ml, 74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (7,8 g, 37 mmol). Después de agitar durante 64 horas, se añadió agua desionizada (100 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (50 g de sílice, cartucho Isolute, 10 a 30% EtOAc:Heptanos) para dar el compuesto del título (3,5 g 85%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 99,8%, 2,18 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 327,9, 328,9, 329,9, 330,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,24 (d, J=1,73 Hz, 1H) 6,85 (d, J=1,58 Hz, 1H) 4,03 (dt, J=11,82, 3,31 Hz, 2H) 3,88 (s, 3H) 3,66 (br.s., 1H) 3,56 (td, J=11,55, 1,97 Hz, 2H) 3,47 – 3,55 (m, 1H) 2,24 (s, 3H) 2,06 (d, J=13,56 Hz, 2H) 1,47 – 1,60 (m, 2H).

Etapas 5: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2 trifluoroetil)amino]benzoato de metilo

- 45 En un RBF (matraz de fondo redondo) de 100 ml de 2 bocas, que contiene 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1,5 mmol) y TFA (15 ml) se añadió tetrahidroborato de sodio (1,0 g, 26 mmol) en porciones a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 50°C durante 3 horas y se trató con una parte alícuota adicional de NaBH₄ (300 mg) a lo largo de 25 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se trató con TFA (5 ml) y NaBH₄ (200 mg) y se calentó de nuevo hasta 60°C durante 3,5 horas. Una parte alícuota adicional de NaBH₄ se añadió (200 mg) a lo largo de 15 minutos, junto con TFA (5 ml) y se continuó calentando durante otras 3 horas, antes de dejar en reposo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (75 ml) y se agitó hasta que el hielo se había derretido. La mezcla de reacción se basificó mediante la adición de NaOH 6 M (aq) (40 ml) y re-ajustó a pH 7 utilizando HCl

1M (aq) (40 ml). La suspensión de color blanco resultante se recogió por filtración, el sólido se lavó con agua (20 ml) y se secó en vacío a 40°C durante 3 horas para dar el compuesto del título (577 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 98,2%, 2,42 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 409,90, 410,9, 411,90, 412,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,80 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=1,73 Hz, 1H) 4,01 (dd, J=11,51, 4,10 Hz, 2H) 3,91 (s, 3H) 3,64 (d, J=5,20 Hz, 2H) 3,32 (t, J=11,82 Hz, 2 H) 2,99 (tt, J=11,43, 3,63 Hz, 1H) 2,48 (s, 3 H) 1,80 (dd, J=12,53, 1,50 Hz, 2 H) 1,54 – 1,62 (m, 2H).

Etapas 6: Síntesis de ácido 5-bromo-3-metil-2-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoico

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo (572 mg, 1,4 mmol) en una mezcla de THF (14 ml) y MeOH (2,1 ml), se añadió NaOH 4 M (aq) (13,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El THF se separó por concentración en vacío y el residuo acuoso se acidificó a pH 4 con HCl 6 M (aq) (9,5 ml). La suspensión resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de recoger el sólido por filtración. La torta de sólido se lavó con agua (20 ml) y se secó en alto vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título (507 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 98%, 2,04 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 395,9, 396,9, 397,9, 398,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,97 (d, J=1,73 Hz, 1H) 7,48 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J=11,35, 3,94 Hz, 2 H) 3,65 (br. s, 2 H) 3,33 (t, t=11,59 Hz, 2 H) 3,00 (tt, J=11,49, 3,80 Hz, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 1,82 (d, J=11,98 Hz, 2 H) 1,55 – 1,69 (m, 2 H).

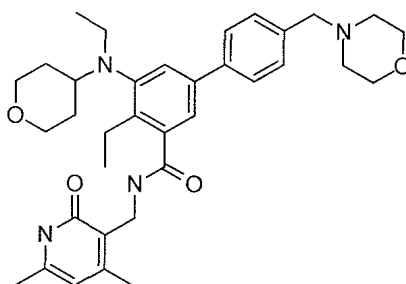
Etapas 7: Síntesis de 5-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[(4-oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzamida

Una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo (250 mg, 0,63 mmol) en DMF seca (3,0 ml) a 0°C en un balón de nitrógeno, se trató con HATU (288 mg, 0,76 mmol) y se añadió gota a gota DIPEA (220 ml, 1,3 mmol). La disolución resultante se agitó durante 5 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 119 mg, 0,69 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La mezcla de reacción se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (30 mg). La agitación se continuó durante 23 horas y después la mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (aq) (50 ml), agua (60 ml), salmuera (2 x 40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea (10 g cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) y se trituró en éter (10 ml) con tratamiento por ultrasonidos. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó en vacío para dar el compuesto del título (249 mg, 74%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 100%, 4,08 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 530,0, 531,0, 532,0, 533,0; ¹H RMN (500 MHz, acetona) δ ppm 10,67 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 11,2, 4,6 Hz, 4H), 3,28 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,76 (dd, J = 12,3, 1,6 Hz, 2H), 1,61 (qd, J = 12,0, 4,5 Hz, 2H).

Etapas 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

En un RBF de 2 bocas, 5-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzamida (200 mg, 0,38 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (126 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se trató con una disolución que contiene Na₂CO₃ (140 mg, 1,3 mmol) en agua (1,0 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla utilizando una aguja larga durante 5 minutos antes de la adición de paladio-trifenilfosfano (1:4) (44 mg, 0,04 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión amarilla durante 5 minutos antes de calentar la mezcla de reacción a 100°C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-4%:CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (193 mg, 82%) en forma de un polvo blanquecino. LC-MS 100%, 3,34 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 627,5; ¹H RMN (500 MHz, acetona) δ ppm 10,76 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,90 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,06 (tt, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 5,0 Hz, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,82 (dd, J = 12,3, 1,7 Hz, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 139: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-etil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(morfolinometil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 139

5 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etil]benzoato de metilo

A una disolución de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (14,8 g, 59 mmol) en TEA (124 ml, 889,82 mmol) se añadió yoduro de cobre(I) (338 mg, 1,78 mmol) y trifetilfosfina (778 mg, 2,97 mmol) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. Esta mezcla tenía nitrógeno burbujeado a través de ella durante 10 minutos antes de la adición de etinil(trimetilsilil)silano (12,45 ml, 89 mmol) y Pd(OAc)₂ (266 mg, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas antes de ser concentrada a presión reducida. El residuo se disolvió en agua desionizada (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml) antes de que las fases se separaran y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (10 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 99:1 heptano:EtOAc a 85:15 heptano:EtOAc) para dar 16,2 g (102,4%) de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etil]benzoato de metilo en forma de un aceite naranja que solidificó en reposo. La muestra contenía heptano. LC-MS 91%, 2,57min (3 minutos método LC-MS), m/z=267,4/268,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-etinilbenzoato de metilo

A una disolución de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etil]benzoato de metilo (10 g, 37,5 mmol) en metanol (150 ml) se añadió K₂CO₃ (10,36 g, 75 mmol) a temperatura ambiente y al aire. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de ser concentrada a presión reducida. El residuo se disolvió en agua desionizada (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 Heptano:EtOAc a 9:1 Heptano:EtOAc) para dar 5,75 g (55,2%) de 5-cloro-2-etinilbenzoato de metilo en forma de un aceite naranja que solidificó en reposo. Este material contenía 30% de éster etílico, que era adecuado para uso sin purificación adicional. LC-MS 38%, 1,98min (3 minutos método LC-MS), m/z=195,0/196,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,43 (s, 1H).

Etapa: Síntesis de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo

A una disolución de 5-cloro-2-etinilbenzoato de metilo (5,34 g, 27,44 mmol) en acetato de etilo (135 ml) se añadió Pd/C (10%) (50% de agua, 2,92 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS indicó que la reacción se había completado y la mezcla se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5,12 g (93,9%) de 5-cloro-2-benzoato de metilo en forma de un aceite pardo que era adecuado para uso sin purificación adicional. LC-MS 56%, 2,21 min (3 minutos método LC-MS), m/z= 198,9/200,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,94 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo

Una disolución de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (5,12 g, 25,77 mmol) en H₂SO₄ concentrado (31 mL, 587 mmol) se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo al aire. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (2,15 mL, 33,51 mmol) y H₂SO₄ concentrado (2 mL, 37,52 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -5 a 0°C a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agitó a -5 a 0°C durante 1 hora antes de verterla sobre hielo (500 mL) y esto se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavó con agua desionizada (100 mL) y después con salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La LCMS y RMN mostraron ~30% de hidrólisis del éster. El material bruto se disolvió en metanol (30 mL) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno en donde SOCl₂ (2,25 mL, 30,93 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 6 horas antes de concentrar a presión reducida para dar 6,18 g (98,4%) de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un aceite naranja. El producto contenía una mezcla 1:1 de isómeros 3-nitro:6-nitro junto con algo de éster etílico, que era adecuado para uso sin purificación adicional.

Etapas 5: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo

A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo (6,18 g, 25,36 mmol) en metanol (250 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (13,31 g, 253,65 mmol) seguido de agua desionizada (125 mL). La mezcla se calentó a 70°C al aire antes de la adición de hierro (8,5 g, 152,19 mmol). La reacción se volvió de color oscuro a lo largo de las 2,5 horas que se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con MeOH (250 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (aq) saturado (50 mL) y EtOAc (150 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (aq) saturado (2 x 50 mL) antes de secar sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 heptano:EtOAc a 75:25 heptano:EtOAc) para dar 2,42 g (22%, 7% de rendimientos corregidos) de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo en forma de un aceite amarillo. El producto contiene ~25% de éster etílico y posibles ~15% de productos 4-nitro. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 31%, 2,00min (3 minutos método LC-MS), m/z=295,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 – 3,81 (m, 2H), 2,74 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapas 6: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]-benzoato de metilo

A una disolución de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (1,5 g, 7,02 mmol) en 1,2-dicloroetano (28 mL) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (1,3 mL, 14,04 mmol) seguido de ácido acético (2,41 mL, 42,12 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (4,46 g, 21,06 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 horas, se añadió agua desionizada (28 mL) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 28 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 heptano:EtOAc a 8:2 heptano:EtOAc) para dar 1,76 g (84% 50% de rendimientos corregidos) de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]-benzoato de metilo en forma de un sólido blanco. El producto contiene ~25% de éster etílico. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 60%, 2,27min (3 minutos método LC-MS), m/z=298,0/300,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 11,8, 3,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,64 – 3,47 (m, 3H), 2,79 – 2,63 (m, 2H), 2,06 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapas 7: Síntesis de ácido 5-cloro-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico

A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (350 mg, 1,18 mmol) en DCE (10 mL) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió acetaldehído (0,66 mL, 11,75 mmol) seguido de ácido acético (0,4 mL, 7,05 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,49 g, 11,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 23 h más, se añadió acetaldehído (0,66 mL, 11,75 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (2,49 g, 11,75 mmol). Después de agitar durante 3 horas más se añadió agua desionizada (15 mL) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (10 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 99:1 heptano:EtOAc a 85:15 heptano:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (317 mg) en forma de una mezcla 2:1 de ésteres metílico y etílico que se utilizaron en la siguiente etapa.

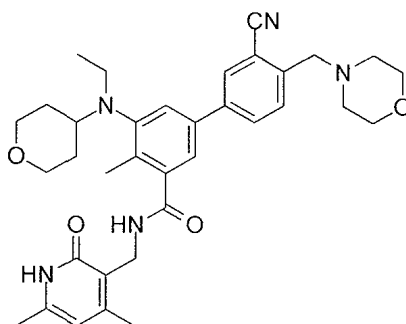
A la mezcla de ésteres se añadió THF (10 mL) y NaOH 4 M (9,7 mL, 38,9 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 27 horas, después de lo cual se añadió MeOH (5 mL) a la mezcla de reacción y esto se agitó durante 21 h más a

50°C. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6 M y se extrajo con DCM (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color naranja (289 mg, 79% en dos etapas). LC-MS 100%, 2,09 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 312,0/314,0, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,38 – 3,29 (m, 2H), 3,20 – 3,03 (m, 4H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 1,78 – 1,61 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-etil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución de ácido 5-cloro-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico (191 mg, 0,61 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se añadió HATU (280 mg, 0,74 mmol) seguido de DIPEA (213 ml, 1,26 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 115 mg, 0,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual la reacción se vertió en agua desionizada (50 ml) y el sólido resultante se filtró y lavó con agua. La fase acuosa se lavó con DCM (3x50 ml), los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite. El sólido y el aceite se combinaron utilizando una columna isolate purificada de 10 g eluyendo con MeOH al 0% a 3% en DCM y se evaporó, seguido de la purificación, utilizando una Isolute de 10 g, eluyendo con MeOH al 0% a 3% en EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (234 mg, 79%). LC-MS 92%, 1,78min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 446,2/448. A una disolución agitada de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-1,2-oxo-2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzamida (117 mg, 0,26 mmol) en una mezcla desgasificada de diglima (4 ml) y MeOH (2 ml), que se burbujó con gas nitrógeno, se añadió 2'-(dodiclohexilfosfanil)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (21 mg, 0,05 mmol), diacetato de paladio (5,89 mg, 0,03 mmol), fluoruro de cesio (120 mg, 0,79 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]morfolina (119 mg, 0,39 mmol). El burbujeo de nitrógeno continuó durante 10 min y después la reacción se calentó a 70°C durante 16 h, después de lo cual se añadió más 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]morfolina (119 mg, 0,39 mmol) y se continuó el calentamiento durante 6 h. La reacción se enfrió luego a la temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta se lavó con MeOH. Se añadió agua destilada (20 ml) al filtrado, que después se extrajo con EtOAc (3x50 ml), los componentes orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera (2x50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó utilizando una columna Isolute de 25 g eluyendo con un gradiente de MeOH al 0% a 10% en DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (32 mg, 21%). LC-MS 99%, 2,72 min (7 minutos método LC-MS), m/z= 294,3 (M+H/2), 1H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,98 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,65 – 1,56 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 140: Síntesis de 3'-ciano-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 140

Etapas 1: Síntesis de 5-bromo-2-(morfolinometil)benzonitrilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-formilbenzonitrilo (200 mg, 0,95 mmol) y morfolina (248 mg, 2,85 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió ácido acético (342 mg, 5,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (604 mg, 2,85 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguido de la purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (150 mg, 56%).

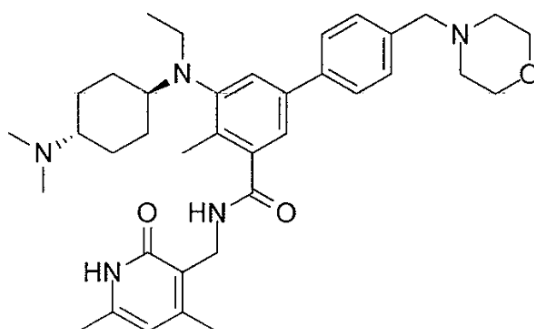
Etapas 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

A una mezcla agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1,0 g, 2,1 mmol), bispinacolato de diboro (2,67 g, 10,5 mmol) y acetato de potasio (610 mg, 6,31 mmol) en dioxano (10 mL) se purgó con argón durante 15 min. Después se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II)-dicloruro de diclorometano (85 mg 0,10 mmol.) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de la purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (250 mg, 27%).

Etapas 3: Síntesis de 3'-ciano-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-2-(morfolinometil)benzonitrilo (190 mg, 0,68 mmol) y N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (200 mg, 0,45 mmol) en dioxano (6 mL), se añadió disolución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,81 mL, 1,63 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0,04 mmol) y el argón se purgó de nuevo durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida, seguida de la purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (16 mg, 6%). LCMS: 598,20 (M+1)⁺; HPLC 89,15% (a 254 nm) (R_i: 4,039; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 6H), 3,32 (m, 5H), 3,11-3,03 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,65-1,51 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J = 6 Hz).

Ejemplo 141: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 141

Etapas 1: Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico

A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (100 g, 552,48 mmol) en H₂SO₄ conc. (400 mL), se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (87,98 g, 307,70 mmol) de una manera en porciones a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para proporcionar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico deseado en forma de un sólido de color blanquecino (140 g, rendimiento 97,90%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

5 Etapa 2: 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

10 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (285 g, 1104,65 mmol) en DMF (2,8 L) se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415,09 mmol), seguido de la adición de yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante 8 h. Se filtró entonces la mezcla de reacción para separar los sólidos en suspensión que se lavaron bien con acetato de etilo (3 x 1 L). Los filtrados reunidos se lavaron bien con agua (5 x 3 L) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 1 L). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un sólido blanquecino (290 g, rendimiento de 97%) de color blanquecino. ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Etapa 3: 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo

15 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (290 g, 1058,39 mmol) en etanol (1,5 L) se añadió cloruro de amonio acuoso (283 g, 5,290 mmol disueltos en 1,5 L de agua). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 80°C, seguido de la adición de polvo de hierro (472 g, 8,451 mmol) en porciones a 80°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite® y el lecho de Celite® se lavó bien con metanol (5 L) y luego con MeOH al 30% en DCM (5 L). Los filtrados reunidos se concentraron en vacío y el residuo obtenido se diluyó con bicarbonato acuoso (2 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 L). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido pardo (220 g, rendimiento de 89,41%).

25 Una porción del producto (5 g) se disolvió en etanol caliente (20 mL), el residuo insoluble se separó por filtración y las aguas madres se concentraron para obtener 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3,5 g, rendimiento de 70%) con una pureza por HPLC de 93,81% en forma de un sólido de color pardo claro. ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H).

Etapa 4: 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

30 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,5 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (5,69 g, 26,7 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (7,4 g, 123 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13,1 g, 61,7 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla de 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para dar 3,5 g del isómero más polar (trans), 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo en forma de un sólido (38,46%). ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (bs, 2H), 2,05 (bs, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 4H).

40 Etapa 5: 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

45 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (55 g, 0,124 mol) y acetaldehído (11 g, 0,25 mol) en dicloroetano (550 mL) se añadió ácido acético (44,64 g, 0,744 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (79 g, 0,372 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla de 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar 44 g de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (75,2%) en forma de un sólido. ^1H RMN

(DMSO-d6, 400 MHz) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (bs, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Etapas 6: ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

- 5 NaOH acuoso (3,5 g, 0,08 mol en 10 mL de H₂O) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (25 g, 0,053 mol) en EtOH (100 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó a pH 8 con HCl diluido y a pH 6 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con metanol al 10% en DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (24,2 g, 99,0%). ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,14 (bs, 1H), 3,03 (q, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

- 15 El ácido (24 g, 0,053 mol) se disolvió en DMSO (100 mL) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (16 g, 0,106 mol) y se añadió trietilamina (5,3 g, 0,053 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir PyBop (41 g, 0,079 mmol) y después se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (1 L). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó bien con agua (2 x 1 L) y se secó. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante lavado con acetonitrilo (3 x 200 mL) y DCM (100 mL) para dar ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (24 g, 77%). ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,67 (d, 1H); 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,13 (bs, 1H), 3,01 (q, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

Etapas 7: ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

- 25 A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (24 g, 0,041 mol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (18 g, 0,061 mol) en una mezcla de dioxano/agua (160 mL + 40 mL), se añadió Na₂CO₃ (15 g, 0,15 mol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,7 g, 0,041 mol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 10%/DCM (500 mL) y se filtró. El filtrado se concentró, se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con MeOH al 7% en DCM para proporcionar ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (20 g, 71,43%). ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,20-3,05 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,36 (bs, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

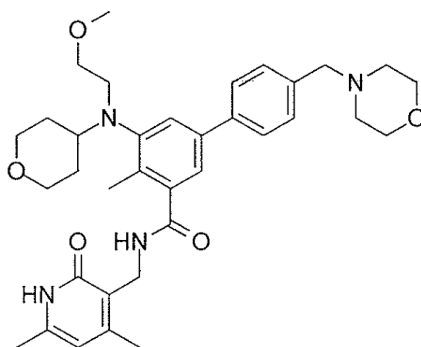
Etapas 8: ((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

- 40 A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (20 g, 0,03 mol) en DCM (200 mL) a 0°C se añadió TFA (75 mL) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después a sequedad y el residuo se basificó con disolución de bicarbonato acuoso saturado (300 mL) a pH 8. La mezcla se extrajo con metanol al 20% en DCM (4 x 200 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (15,5 g, 91%) que se utilizó tal cual en la siguiente reacción. ¹H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,18 (bs, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (bs, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,36 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Etapa 9: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (14 g, 0,023 mol) en diclorometano (150 mL) se añadió disolución acuosa de formaldehído al 35% (2,4 g, 0,080 mol) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió Na(OAc)₃BH (12,2 g, 0,057 mol) y se continuó agitando durante 2 horas a 0°C. Después se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con metanol al 20% en DCM (3 x 200 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de alúmina básica eluyendo con MeOH al 6-7% en DCM para proporcionar el compuesto del título (10 g, 63,6%). LCMS: 614,65 (M+1)⁺; HPLC 98,88% (a 210-370 nm) (R_t: 3,724; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,09 (q, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,36 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 9H), 1,79 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,4 y 6,8 Hz).

Ejemplo 142 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 142

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (400 mg, 1,22 mmol) y 2-metoxiacetaldehído (1,3 mg, 17,56 mmol) en 7 mL de dicloroetano se añadió ácido acético (0,42 mL, 7,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (777 mg, 3,66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener 260 mg de producto bruto.

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

Una mezcla de 5-bromo-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (260 mg, 0,67 mmol) y NaOH (40 mg, 1,01 mmol) en 5 mL de etanol:agua (2:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto bruto se disolvió en agua, se ajustó a pH 5-6 por adición lenta de HCl y el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 230 mg de ácido.

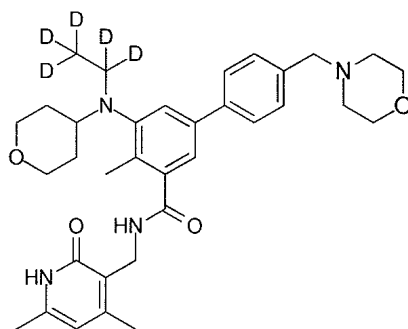
La mezcla bruta de ácido (230 mg, 0,62 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (188 mg, 1,24 mmol), PyBOP (483 mg, 0,93 mmol) y trietilamina (0,17 mL, 1,238) se agitó en 3 mL de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para

obtener 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (110 mg, 35%).

Etapas 2 y 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

- 5 Una disolución de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (110 mg, 0,21 mmol), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (99 mg, 0,33 mmol), carbonato de sodio (83 mg, 0,78 mmol) en 4 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, Pd(PPh₃)₄ se añadió a la mezcla (25 mg, 0,02 mmol) y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (50 mg, 38%). LCMS: 603,45 (M+1)⁺; HPLC 99,60% (a 254 nm) (R_t: 4,492; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,20 (t, 1 H), 7,58 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 6H), 3,15-3,23 (m, 9H), 2,98 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,51-1,68 (m, 4H).

Ejemplo 143: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil-(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



20 Compuesto 143

Etapas 1: 5-bromo-3-(etil-d₅-(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 25 A una disolución agitada del compuesto 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1 g, 3,05 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g, 4,76 mmol) en dicloroetano (15 mL) se añadió ácido acético (1,65 g, 27,5 mmol) y la reacción se agitó a 5-10°C durante 2 h. A continuación, se añadió acetaldehído-d₄ (0,264 g, 6,00 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (1 g, 91%).

- 30 Etapas 2 y 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil-d₅(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

- 35 NaOH acuoso (0,166 g, 4,15 mmol) se añadió a una disolución del compuesto de 5-bromo-3-(etil-d₅(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo 5-bromo-3-(etil-d₅(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 2,77 mmol) en etanol (10 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (0,7 g, 2,01 mmol, 73%), que después se disolvió en DMSO (7 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,611 g, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (1,56 g, 3,01 mmol) a la misma y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la conversión, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron para obtener producto bruto que luego se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el producto deseado (0,6 g, 62%).

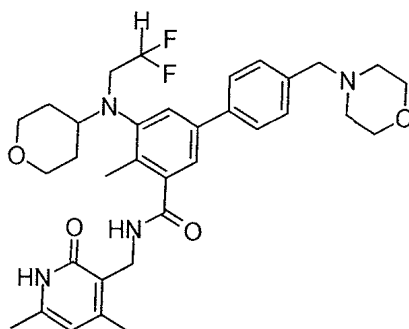
5 Etapa 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil-(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada del compuesto 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil-d₅(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,3 g, 0,62 mmol) y ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (0,283 g, 0,93 mmol) en la mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (0,24 g, 2,26 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,072 g, 0,062 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado del título (0,22 g, 61%).

10 Datos analíticos de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil-(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida: LCMS: 578,35 (M+1)⁺; HPLC 98,50% (a 254 nm) (R_t: 4,176; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,6), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 3,2 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 6H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,51-1,67 (m, 4H).

20

Ejemplo 144: Síntesis de 5-((2,2-difluoroetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



25 Compuesto 144

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo

En un RBF de 2 bocas, de 100 mL, una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg 1,5 mmol) en ácido difluoroacético (15 ml) se trató con tetrahidroborato de sodio (1000 mg, 26 mmol) en porciones durante 12 minutos (¡PONER CUIDADO!). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se vertió sobre hielo (130 ml) y se dejó durante 5 minutos. La mezcla se basificó mediante la adición de NaOH 6 M (aq) (35 ml) y el pH se ajustó a 7 utilizando HCl 1 M (aq) (20 ml). La suspensión resultante se dejó en reposo hasta que la disolución era transparente y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó en vacío a 40°C para dar el compuesto del título (572 mg, 96%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 100%, 2,32 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 391,9, 392,9, 393,9, 394,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,79 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=1,89 Hz, 1H) 5,44 – 5,71 (m, 1 H) 4,00 (dd, J=11,51, 4,10 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3H) 3,41 (td, J=13,99, 4,18 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=11,27 Hz, 2 H) 2,97 (tt, J=11,37, 3,84 Hz, 1H) 2,47 (s, 3 H) 1,72 – 1,81 (m, 2 H) 1,59 – 1,67 (m, 2 H).

30

35

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico

A una disolución agitada de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (571 mg, 1,5 mmol) en una mezcla de THF (14,6 ml) y MeOH (2,2 ml) se añadió NaOH 4 M (14,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 horas. El calor se desconectó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. El THF se separó en vacío y el residuo acuoso se acidificó a pH 4 mediante la adición de HCl 6 M (aq) (10 ml) con enfriamiento con hielo. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (20 ml), se secó en vacío a 30-40°C durante 3 horas para dar el compuesto del título (526 mg, 96%) en forma de un sólido beis claro. LC-MS 100%, 1,98 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 377,9, 378,9, 379,9, 380,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,91 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 5,43 – 5,75 (m, 1 H) 4,01 (dd, J=11,43, 3,55 Hz, 2 H) 3,42 (td, J=13,95, 3,78 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=11,35 Hz, 2 H) 2,98 (tt, J=11,37, 3,53 Hz, 1H) 2,52 (s, 3 H) 1,77 (d, J=10,88 Hz, 2 H) 1,56 – 1,69 (m, 2 H).

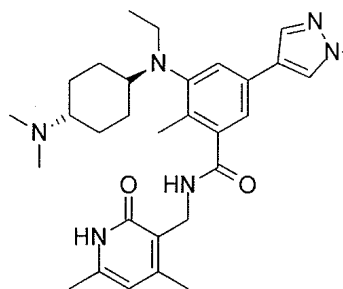
Etapas 3: Síntesis de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida

Una disolución agitada de ácido 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico (250 mg, 0,66 mmol) en DMF seca (3,0 ml) a 0°C bajo un balón de nitrógeno, se trató gota a gota con HATU (327 mg, 0,86 mmol) y DIPEA (230 ml, 1,3 mmol). La disolución resultante se agitó durante 5 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 136 mg, 0,79 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (25 mg) y se continuó agitando durante otras 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (aq) (45 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 g de cartucho SNAP, Isolera, 0-3% de MeOH:CH₂Cl₂) y después se trituró con éter. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó en vacío a 40°C para dar el compuesto del título (259 mg, 77%) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS 100%, 4,04 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 512,0, 513,0, 514,0, 515,0; ¹H RMN (500 MHz, acetona) δ 10,71 (s, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,76 (tt, J = 56,2, 4,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,52 (td, J = 14,6, 4,2 Hz, 2H), 3,33 – 3,23 (m, 2H), 3,02 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (dd, J = 12,4, 1,9 Hz, 2H), 1,59 (qd, J = 12,2, 4,5 Hz, 2H).

Etapas 4: Síntesis de 5-((2,2-difluoroetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

En un RBF de 2 bocas 2, 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida (200 mg, 0,39 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]morfolina (130 mg, 0,43 mmol) en dioxano (3,0 ml) se trataron con una disolución de Na₂CO₃ (145 mg, 1,4 mmol) en agua (1,0 ml). La mezcla se sometió a ultrasonidos brevemente y se burbujó nitrógeno a través de la suspensión resultante con una larga aguja durante 5 minutos. A continuación, la suspensión se trató con paladio-trifenilfosfano (1:4) (45 mg, 0,04 mmol) y se burbujó nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces a 100°C durante 8 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (55 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂) y se trató con éter (10 ml), se trató brevemente con ultrasonidos, se calentó en un baño de agua y se enfrió en hielo. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con éter (5 ml). El sólido se secó en vacío a 40°C durante 35 horas para dar el compuesto del título (159 mg, 67%) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS 100%, 3,09 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 609,15; ¹H RMN (500 MHz, acetona) δ 10,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,76 (ttt, J = 56,4, 30,4, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,07 (tt, J = 11,5, 3,6 Hz, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,82 – 1,75 (m, 2H), 1,61 (qd, J = 11,9, 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo 145: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil))(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 145

Etapa 1: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-amino-ciclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

- 5 A una disolución enfriada del compuesto de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil) carbamato de terc.-butilo (1,0 g, 1,60 mmol) en 10 ml de DCM, se añadieron gota a gota 2 mL de TFA y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. La masa de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida, el bruto obtenido se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto deseado (650 mg, 81%).

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida

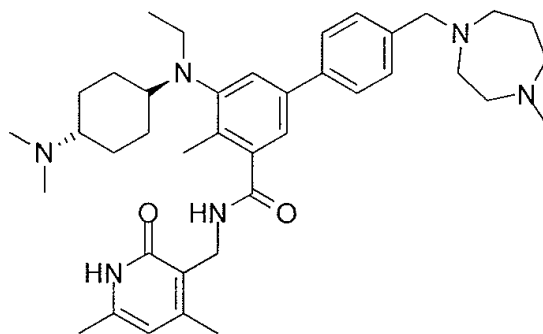
- 15 A una disolución agitada de compuesto bruto 3-(((1s,4s)-4-amino-ciclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (650 mg, 1,32 mmol) y formaldehído (0,5 ml de disolución al 38%, 13,26 mmol) en 10 ml de metanol se añadió cianoborohidruro de sodio (82 mg, 1,32 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El bruto se purificó mediante purificación en columna de alúmina de carácter básico para dar el compuesto producto deseado (450 mg, 65%).

20 Etapa 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

- 25 Una disolución del compuesto 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (150 mg, 0,29 mmol), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (72 mg, 0,34 mmol), carbonato de sodio (110 mg, 1,06 mmol) en 10 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (33 mg, 0,03 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (40 mg, 26%).

- 30 Datos analíticos: LCMS: 519,40 (M+1)⁺; HPLC 95,98% (a 254 nm) (R_t: 3,987; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45(bs, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,07-3,05 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12-2,11 (s, 3H+3H+3H), 1,79-1,75 (m, 4H), 1,36-1,11 (m, 4H), 0,80 (t, 3H, J=6,0 Hz).

- 35 Ejemplo 146: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 146

Etapa 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

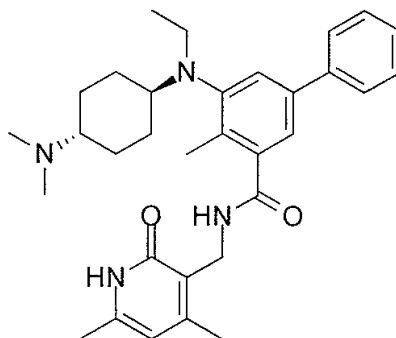
- 5 Una disolución del compuesto 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (380 mg, 0,73 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (165 mg, 1,10 mmol), carbonato de sodio (280 mg, 2,6 mmol) se desgasificó en 5 ml de dioxano con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ a la mezcla (84 mg, 0,07 mmol) y se calentó a 100°C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto deseado (250 mg, 63%).

Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

- 15 A una disolución agitada del compuesto N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (90 mg, 0,16 mmol) y 1-metil-1,4-diazepan (0,56 g, 0,49 mmol) en 2 ml de metanol se añadió ácido acético (0,03 ml, 0,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (25 mg, 0,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat. y el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (26 mg, 25%).

- 25 Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 641,50 (M+1)⁺; HPLC 97,72% (a 254 nm) (R_t: 3,783; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, J= 4,0 Hz, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,25 (m, 3H), 3,17-3,12 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,69, 2,68 (2s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 6H), 1,46-1,44 (m, 4H), 0,84 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 147: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 147

Etapa 1: 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (10 g, 22,72 mmol) y acetaldehído (2,99 g, 67,95 mmol) en dicloroetano (100 mL) se añadió ácido acético (8,18 g, 136,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14,45 g, 68,16 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se recogió en agua y se extrajo con MeOH al 5%/DCM. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron para dar 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo que se utilizó como tal en reacciones posteriores (9 g, 84,66%).

Etapa 2: ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

- 15 NaOH acuoso (1,15 g, 28,84 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (9 g, 19,23 mmol) en etanol (10 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó a presión reducida y se acidificó a pH 6 utilizando HCl diluido y luego a pH 4 utilizando ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido respectivo (8,6 g, 98,50%).

- 20 El ácido anterior (8,6 g, 18,90 mmol) se disolvió en DMSO (7 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (5,74 g, 37,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (14,70 g, 28,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron para obtener el producto bruto que se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (10,2 g, 91 0,89%).

Etapa 3: 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

- 30 ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (3 g, 5,10 mmol) se recogió en DCM (20 mL) a la que se añadió TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió disolución saturada NaHCO₃. La mezcla se extrajo con MeOH al 10%/DCM y los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (2,2 g, 87,50%).

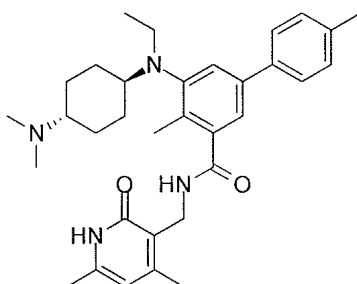
- 35 Etapa 4: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3²-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida

3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (2,2 g, 4,50 mmol) se disolvió en DCM (25 mL) y se enfrió a 0°C; después, se añadió formalina (0,49 g, 16,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,39 g, 11,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron a presión reducida, dando 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (2,3 g, 98,71%) que se utiliza tal cual en reacciones posteriores.

Etapa 5: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido fenilborónico (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,07 g, 23,92%). LCMS: 515,45 (M+1)⁺; HPLC 92,45% (a 254 nm) (R_t: 4,672; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,23 (bs, 1H), 7,63 (d, 2H, J=4,8Hz), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 148: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

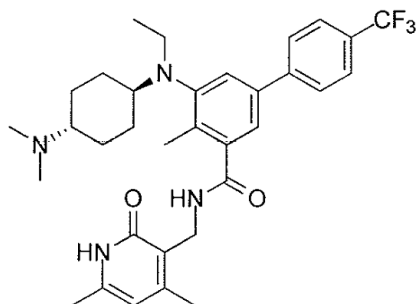


Compuesto 148

Etapa 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido p-tolilborónico (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua se añadió Na₂CO₃ (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en forma de una sal de TFA (0,15 g, 51,30%). LCMS: 529,40 (M+1)⁺; HPLC 93,61% (a 254 nm) (R_t: 4,781; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,53 (d, 2H, J=6,8Hz), 7,38 (bs, 1H), 7,26 (d, 2H, J=7,6Hz), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4Hz), 3,15 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 149: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

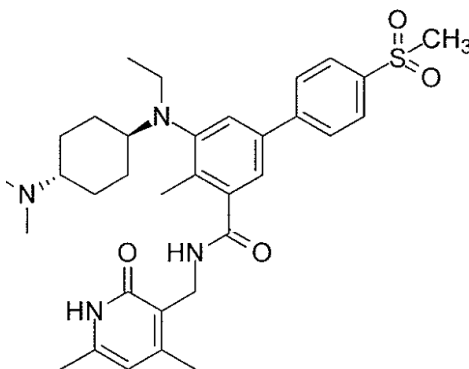


Compuesto 149

5 Etapa1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (1,5 eq) en una
 10 mezcla de dioxano/agua se añadió Na₂CO₃ (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto
 15 en forma de una sal de TFA (0,08 g, 23,52%). LCMS: 583,45 (M+1)⁺; HPLC 94,04% (a 254 nm) (R_t: 5,168; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,27 (bs, 1H), 7,88 (d, 2H, J=8Hz), 7,81 (d, 2H, J=8Hz), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,16 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (m, 4H),
 20 1,45 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 150: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

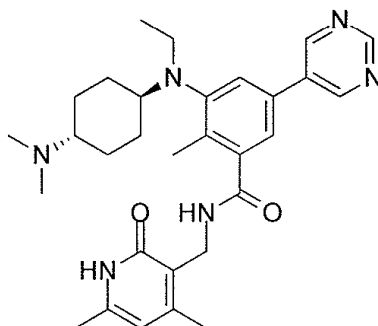


Compuesto 150

25 Etapa 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido (4-(metilsulfonil)fenil) borónico (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua se añadió Na_2CO_3 (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto en forma de una sal de TFA (0,12 g, 34,68%). LCMS: 593,45 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,74% (a 254 nm) (R_t : 4,194; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,93 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,24 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=6,8Hz).

Ejemplo 151: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirimidin-5-il)benzamida

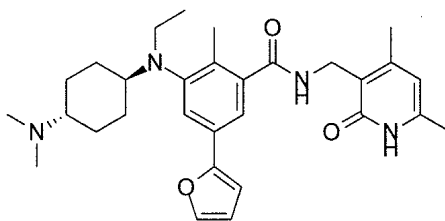


Compuesto 151

Etapas 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirimidin-5-il)benzamida

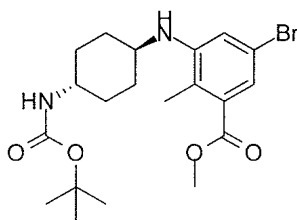
A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido pirimidin-5-ilborónico (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua se añadió Na_2CO_3 (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirimidin-5-il)benzamida sal de TFA (0,12 g, 39,33%). LCMS: 517,60 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 99,55% (a 210 nm-370 nm) (R_t : 3,996; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,43 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,69 (s, 3H+3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 152 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(furan-2-il)-2-metilbenzamida sal de TFA

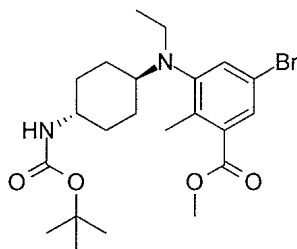


Compuesto 152

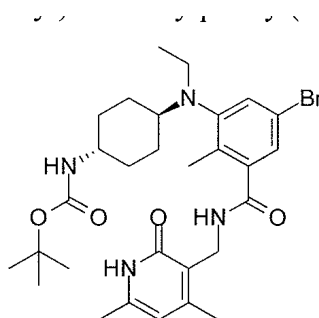
Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 2,0 mmol) y 4-N-Boc-aminociclohexanona (5,69 g, 2,67 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (7,4 g, 12 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (13,1 g, 6,17 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para dar 3,5 g del isómero trans más polar 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (38%) de isómero en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,21 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41-3,64 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,22-1,36 (m, 5H).
- 10
- 15 Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

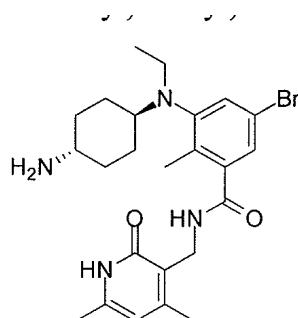


- A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato (55 g, 0,12 mol) y acetaldehído (11 g, 0,25 mol) en dicloroetano (550 mL) se añadió ácido acético (44,6 g, 0,74 mol). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (79 g, 0,37 mol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título (35 g, 59%) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 20
- 25 Etapa 3: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil(etil)amino)ciclohexil) carbamato de terc-butilo



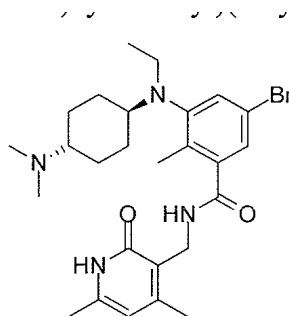
A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (25 g, 0,053 mol) en EtOH (100 mL) se añadió NaOH acuoso (3,5 g, 0,08 mol en 10 mL H₂O). Después de agitar a 60°C durante 1 h, la mezcla se acidificó a pH 4 y se extrajo con metanol al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar 24,2 g del ácido correspondiente. A una disolución agitada del ácido (24 g, 0,053 mol) y 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (16 g, 0,11 mol) y trietilamina (5,3 g, 0,053 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió PyBOP (41 g, 0,079 mol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material bruto se lavó con agua. (1 L X 2) seguido de acetonitrilo (150 mL X 3) para proporcionar el compuesto del título (24 g, 77%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (6,0 g, 10 mol) en DCM (30 mL), se añadió TFA (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se neutralizó por la adición de solución saturada de bicarbonato (40 mL) seguido de la extracción con metanol al 20% en DCM (100 mL X 4). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar 5,0 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida



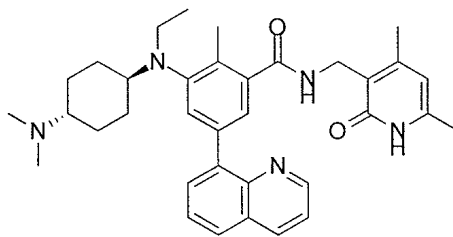
- 5 A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida en diclorometano (50 mL) se añadió una disolución aq de formaldehído al 35% (2,9 g, 36 mmol) a 0°C. Se añadió Na(OAc)₃BH (5,43 g, 25,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. Se añadió agua (100 mL) seguido por la extracción con metanol al 20% en DCM (200 mL X 3). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina de carácter básico eluyendo con MeOH al 6-7% en DCM para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 94%).

Proceso general de la reacción de Suzuki para la síntesis de los compuestos 152-156, 158-162, 165, y 167

- 10 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq), y los ácidos borónicos/ésteres de pinacol dados (1,2 eq) en una mezcla de dioxano/agua (4:1), se añadió Na₂CO₃ (3,6 eq.). La disolución se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq.). La mezcla de reacción agitada se calentó a 100°C durante 2-4 h bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH al 10%/DCM y se filtró. El filtrado se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. Los productos brutos se purificaron o bien mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) o por HPLC preparativa para dar los productos en forma de base libre o sal del TFA respectivamente.

- 20 Datos analíticos de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(furan-2-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0,08 g, 27%); LCMS: 505,55 (M+1)⁺; HPLC 97,76% (a 210 nm-370 nm) (R_t: 4,192; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,08-3,06 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,21 (s, 3H+3H+3H), 2,18-2,11 (s, 3H+3H), 1,80 (m, 4H), 1,37-1,19 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

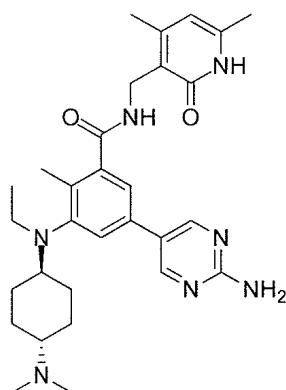
- 25 Ejemplo 153: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(quinolin-8-il)-benzamida sal de TFA (0,09 g, 27%);



Compuesto 153

- 30 Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 566,70 (M+1)⁺; HPLC 93,94% (a 210 nm-370 nm) (R_t: 4,352; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,43(bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,16 (t, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,85(s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,16-3,11 (m, 3H), 2,70-2,69 (m, 1H+3H+3H), 2,30(s, 3H), 2,19(s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,93 (t, 3H).

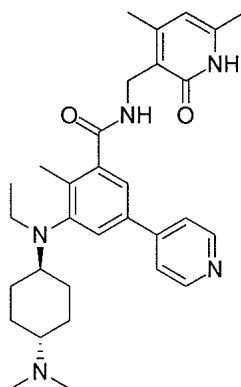
Ejemplo 154: 5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida sal de TFA N (0,14 g, 45%);



Compuesto 154

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 532,65 (M+1)⁺; HPLC 98,49% (a 210 nm-370 nm) (R_t: 3,692; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1 H), 8,17(s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,12(m, 3H), 2,69 (s, 3H+3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

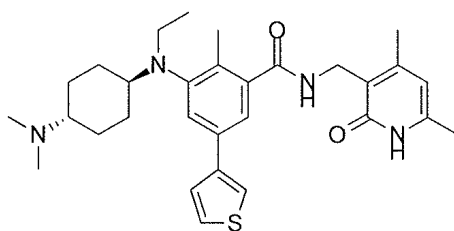
Ejemplo 155 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(piridin-4-il)-benzamida sal de TFA (0,17 g, 56%);



Compuesto 155

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 516,60 (M+1)⁺; HPLC 92,58% (a 210 nm-370 nm) (R_t: 3,775; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,74 (bs, 1H), 8,85 (d, 2H, J=5,2 Hz), 8,30 (t, 1H), 8,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,31(d,2H,J=4,4Hz), 3,16 (m,3H), 2,79 (m, 1H), 2,69(s, 3H+3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,47-1,45 (m,4H), 0,84 (t,3H).

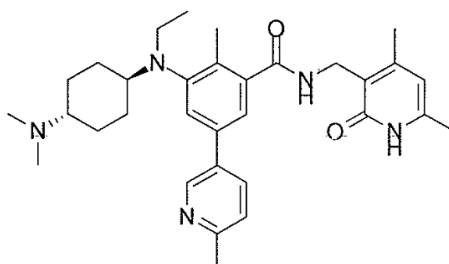
Ejemplo 156: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiofen-3-il)-benzamida sal de TFA (0,07 g, 56%);



Compuesto 156

5 Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 521,55 (M+1)⁺; HPLC 98,64% (a 210 nm-370 nm) (R_t; 4,386; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs,1H), 9,45 (bs, 1H), 8,18 (s,1H), 7,87 (s,1H), 7,63 (s,1H), 7,54(m, 2H), 7,32(s, 1H), 5,87(s, 1H), 4,29(d, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,69 (m, 6H+1H), 2,22 (s, 3H+3H), 2,11 (s,3H), 1,96 (m, 4H) 1,44 (m,4H), 0,84 (t,3H).

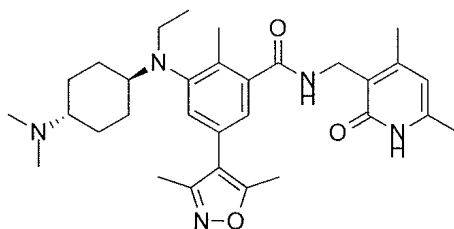
10 Ejemplo 158: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)benzamida



Compuesto 158

15 Datos analíticos: LCMS: 530,55 (M+1)⁺; HPLC 96,45% (a 210 nm-370 nm) (R_t; 4,192; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-7,90 (d, 1H, J= 8,0Hz), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,30 (d, 1H, J= 7,6Hz), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1 H), Tres protones fusionados en el pico del disolvente, 2,25-2,35 (m, 6H+1H), 2,0-2,25 (3H+3H+3H), 1,70-1,90 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,0-1,20 (m, 2H), 0,75-0,85 (t, 3H)

20 Ejemplo 159: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0,13 g, 50%).

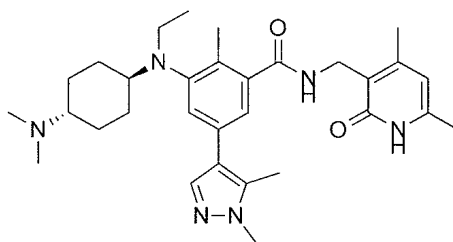


Compuesto 159

25 Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 534,60 (M+1)⁺; HPLC 96,65% (a 210 nm-370 nm) (R_t; 4,352; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en

acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25-4,30 (d, 2H), 3,0-3,20 (m, 3H), 2,65-2,75 (m, 3H+3H), Tres protones fusionados en el pico del disolvente, 2,39 (s, 3H), 2,05-2,25 (m, 3H+3H+3H+1H), 1,90-2,0 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

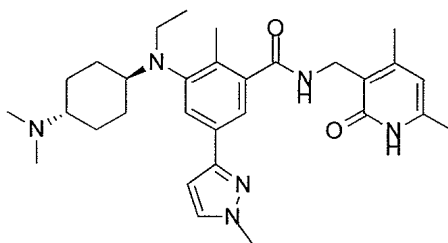
Ejemplo 160: 5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida sal de TFA (0,06 g, 58%)



Compuesto 160

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 533,60 (M+1)⁺; HPLC 90,76% (a 254 nm) (R_t: 5,583; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,85(s, 1H), 4,20-4,30 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,0-3,20 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 3H+3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-2,0 (m, 4H), 1,35-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

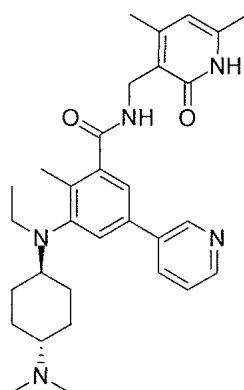
Ejemplo 161: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metilpirazol-3-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0,1 g, 33%)



Compuesto 161

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 519,45 (M+1)⁺; HPLC 96,61% (a 254 nm) (R_t: 6,026; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,20-4,25 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,0-3,15 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H+3H+3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-2,0 (m, 2H+2H), 1,40-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

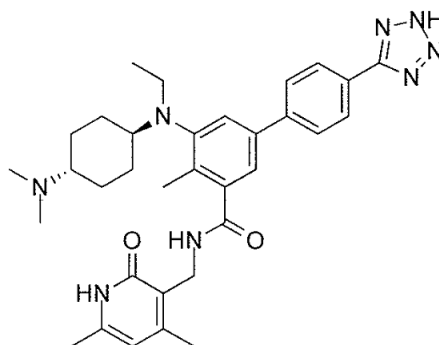
Ejemplo 162: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(piridin-3-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0,1 g, 33%);



Compuesto 162

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 516,50 (M+1)⁺; HPLC 89,96% (a 254 nm) (R_t: 6,026; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25-4,35 (d, 2H), 3,05-3,15 (m, 3H), 2,6-2,80 (m, 1H+3H+3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-2,0 (m, 2H+2H), 1,40-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

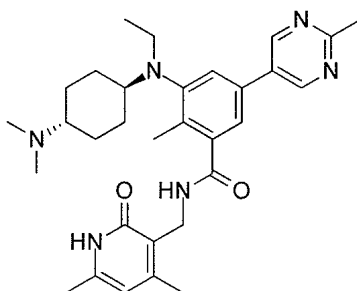
Ejemplo 163: NN-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)- 4-metil-4'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 163

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2H-tetrazol (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, luego HPLC prep. para dar el compuesto del título como sal de TFA (0,125 g, 35,50%). LCMS: 583,40 (M+1)⁺; HPLC 90,26% (a 210-370 nm) (R_t: 4,130; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,23-8,11 (m, 3H), 7,90 (d, 2H, J=7,2Hz), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,59 (s, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,26-2,10 (m, 9H), 1,94 (m, 4H), 1,44 (m, 4H) 0,85 (m, 3H).

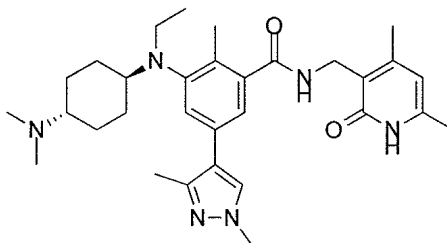
Ejemplo 164: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(2-metilpirimidin-5-il))benzamida



Compuesto 164

- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na_2CO_3 (3,6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 eq) y la mezcla de reacción de nuevo purgó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, luego HPLC prep. para dar el compuesto del título como sal de TFA (0,08 g, 25,97%). LCMS: 531,65 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 99,61% (a 210-370 nm) (R_t : 3,981; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,46 (bs, 1H), 9,00 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,125-3,127 (m, 3H), 2,69-2,50 (m, 10H), 2,25-2,10 (m, 9H), 1,94 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (m, 3H).

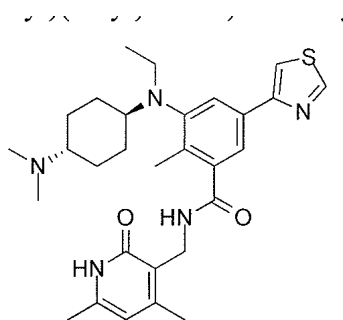
Ejemplo 165: 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida sal de TFA (0,18 g, 69%)



Compuesto 165

- 20 Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 533,80 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 87,18% (a 210-370 nm) (R_t : 3,946; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{D}_2\text{O}-d_6$, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,492-4,494 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 2,82 (m, 6H), 2,39-2,28 (m, 16H), 1,66 (m, 4H), 1,04 (m, 3H).

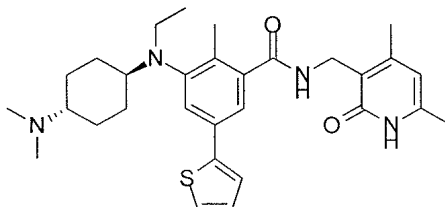
Ejemplo 166: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiazol-4-il)benzamida



Compuesto 166

A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (1,5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na_2CO_3 (3,6 eq) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, luego HPLC prep. para dar el compuesto del título como sal de TFA (0,07 g, 28,40%). LCMS: 522,50 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 99,22% (a 210-370 nm) (R_t ; 4,114; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,19 (bs, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz), 3,11 (m, 3H), 2,73-2,68 (m, 7H), 2,22 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

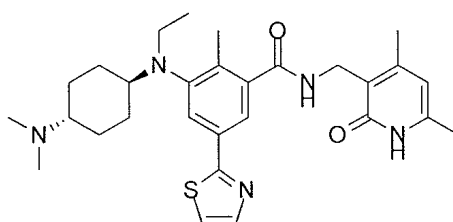
Ejemplo 167: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiofen-2-il)benzamida sal de TFA (0,05 g, 50%). -



Compuesto 167

Datos analíticos: LCMS: 521,55 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 88,13% (a 210-370 nm) (R_t ; 4,412; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, $J = 3,6$ Hz), 3,10 (m, 3H), 2,69-2,68 (m, 7H), 2,21 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 168: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiazol-4-il)benzamida sal de TFA



Compuesto 168

Etapa 1: Síntesis de 3-(((1R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzoato de metilo

- 5 A una disolución agitada de 3-(((1R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,5 g, 1,2 mmol) y 2-bromotiazol (0,22 g, 1,38 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Cs_2CO_3 (0,94 g, 2,88 mmol) a temperatura ambiente. La disolución se purgó con argón durante 15 min y se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,08 g, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h bajo argón, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,36 g, 71%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1R,4R)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil) 2-metil-5-(tiazol-2-il)-fenil)-(etil)amino)-ciclohexil)-carbamato de terc.-butilo

- 15 A una disolución agitada de 3-(((1R,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzoato de metilo (0,36 g, 0,76 mmol) en etanol (5 mL) se añadió NaOH acuoso (0,064 g, 1,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El concentrado se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar (0,26 g del ácido bruto. A una disolución agitada del ácido bruto (0,26 g, aprox. 0,56 mmol) y 3- (amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,17 g, 1,13 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió PyBOP (0,44 g, 0,85 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,15 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

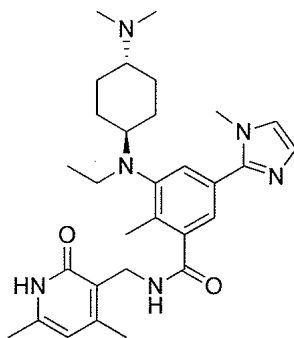
Etapa 3: Síntesis de 3-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzamida

- 25 A una disolución agitada de 3-(((1R,4R)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,15 g, 0,25 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h., se concentró a presión reducida y se añadió al concentrado una disolución de NaHCO_3 . Después de extraer con MeOH al 10%/DCM, las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar 0,11 g del compuesto del título que se utilizó directamente para en la siguiente etapa.

Etapa 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5(tiazol-4-il)benzamida sal de TFA

- 35 A una disolución agitada de 3-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(tiazol-4-il)benzamida (0,1 g, 0,20 mmol) en metanol (3 mL) se añadió formalina (0,06 g. 2,0 mmol) a 0°C . Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,025 g, 0,59 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida hasta un sólido que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,06 g, 56%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 522,60 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 92,00% (a 210-370 nm) (R_i: 4,255; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,11 (m, 3H), 2,77-2,68 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 169 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-benzamida



Compuesto 169

- 5 Etapa 1: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,5 g, 1,15 mmol) y 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (0,22 g, 1,38 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Cs_2CO_3 (0,94 g, 2,88 mmol) bajo argón. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,08 g, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h bajo argón. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo (0,22 g, 40%).

- 15 Etapa 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo (0,22 g, 0,47 mmol) en etanol (3 mL) se añadió NaOH acuoso (0,028 g, 0,70 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h., se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar 0,16 g del ácido bruto. A una disolución agitada del ácido bruto (0,26 g, 0,56 mmol) y 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,11 g, 0,70 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió PyBOP (0,27 g, 0,53 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida para dar 3-(((1r,4r)-4-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,12 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

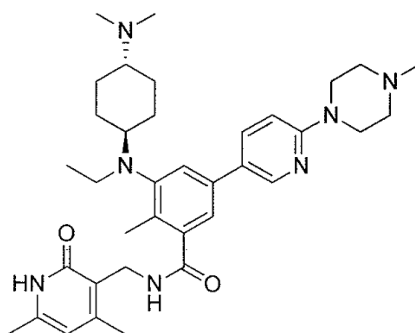
Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,12 g, 0,20 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se redujo a presión reducida. Se añadió disolución saturada de NaHCO_3 al residuo, seguido por extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,1 g de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida que se usó directamente sin purificación adicional.

Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida sal de TFA

A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)benzamida (0,1 g, 0,20 mmol) en metanol (3 mL) se añadió formalina (0,06 g, 2,0 mmol) a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,025 g, 0,59 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua seguido de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida hasta un sólido que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (0,03 g, 28%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 519,65 (M+1)⁺; HPLC 96,10% (a 254 nm) (R_t: 3,976; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,24 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,10 (m, 3H), 2,69 (bs, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 0,84 (bs, 3H).

Ejemplo 170: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

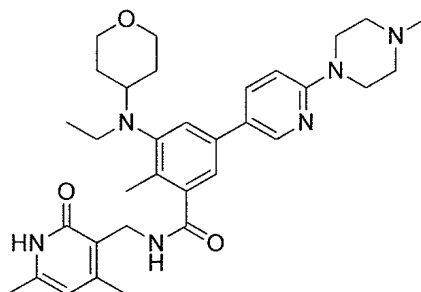


Compuesto 170

El compuesto 170 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 183 de más adelante.

Datos analíticos: LCMS: 614,75 (M+1)⁺; HPLC 96,17% (a 210-370 nm) (R_t: 3,598; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 10,10 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 7H), 2,86 (s, 3H), 2,76-2,68 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 171: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(etil(tetrahydro-1*H*-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

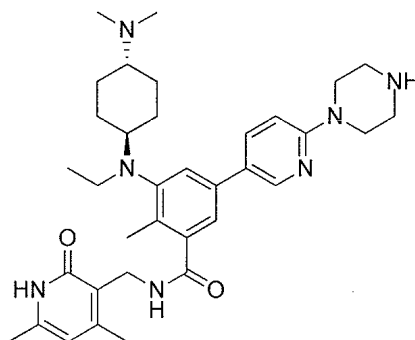


Compuesto 171

El compuesto 171 se preparó con el método similar al descrito en el Ejemplo 183 de más adelante.

Datos analíticos: LCMS: 573,75 (M+1)⁺; HPLC 95,92% (a 210-370 nm) (R_t: 3,891; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,66-1,50 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 172: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

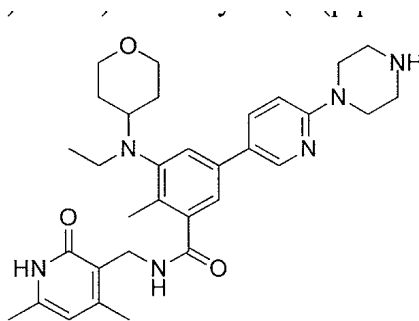


Compuesto 172

El compuesto 172 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 183 de más adelante.

Datos analíticos: LCMS: 600,75 (M+1)⁺; HPLC 99,58% (a 210-370 nm) (R_t: 3,460; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,59 (bs, 1H), 8,92 (bs, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,39 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,01 (d, 1H, J=8,8 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,75 (q, 4H, J=5,2 Hz), 3,22 (m, 4H), 3,12 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 173: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

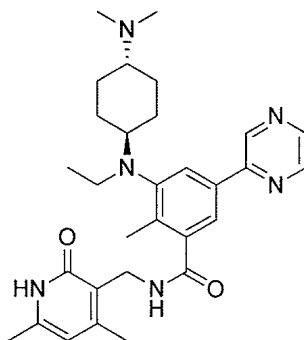


Compuesto 173

El compuesto 173 se preparó con el método similar al descrito en el Ejemplo 183 más adelante.

Datos analíticos: LCMS: 559,55 (M+1)⁺; HPLC 98,43% (a 210-370 nm) (R_t: 3,731; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DM SO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1 H), 8,86 (s, 2H), 8,48 (bs, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,45 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,02 (d, 1H, J=8,4 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,83 (m, 3H), 3,76 (bs, 4H), 3,30-3,15 (m, 7H), 3,10 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 174 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)-benzamida



Compuesto 174

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato (10 g, 23 mmol) y acetaldehído (2,99 g, 68 mmol) en dicloroetano (100 mL) se añadió ácido acético (8,18 g, 136 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14,45 g, 68 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua seguido de extracción con MeOH al 5%/ DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar 9 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil 1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 4,3 mmol) y bis pinacolato diboro (5,42 g, 21 mmol) en dioxano se añadió acetato de potasio (1,25 g, 12,82 mmol) bajo argón. Se añadió PdCl₂(dppf)DCM (0,35 g, 0,42 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h en argón. Se añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 70%).

Etapa 3: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,50 g, 1,15 mmol) y 2-bromopirazina (0,24 g, 1,49 mmol) en una mezcla de dioxano/agua se añadió CS₂CO₃ (0,94 g, 2,89 mmol) bajo argón. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,08 g, 0,11 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h bajo argón. Se añadió agua seguido de la extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, 53%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)carbamoil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)-fenil)-(etil)amino)-ciclohexil)-carbamato de terc.-butilo

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzoato de metilo (0,29 g, 0,62 mmol) en etanol (3 mL) se añadió NaOH acuoso (0,037 g, 0,93 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60°C durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar 0,24 g de ácido bruto. A una disolución agitada del ácido bruto (0,24 g, 0,52 mmol) y 3-(amino metil)-4,6-dimetilpirin-2(1H)-ona (0,16 g, 1,05 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió PyBOP (0,41 g, 0,79 mmol). Después de agitar durante la noche la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,3 g del compuesto del título que se utilizó directamente sin purificación adicional.

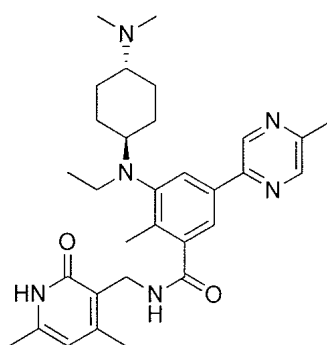
10 Etapa 5: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzamida

15 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)carbamoil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)-fenil)-(etil)amino)-ciclohexil)-carbamoato de terc.-butilo (0,3 g, 0,51 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h., la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃ seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,24 g del compuesto del título que se usa directamente sin purificación adicional.

Etapa 6: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzamida sal de TFA

20 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzamida (0,24 g, 0,51 mmol) en metanol (3 mL) se añadió formalina (0,15 g, 5,1 mmol) a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,06 g, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua seguido de la extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (0,12 g, 47%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 517,50 (M+1)⁺; HPLC 99,49% (a 210-370 nm) (R_t: 4,072; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,13 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,69 (d, 6H, J = 4,8 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 4H), 1,45 (m, 3H), 0,84 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 175 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-benzamida



Compuesto 175

Etapa 1: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)benzoato de metilo

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,40 g, 0,92 mmol) y 2-bromo-5-metilpirazina (0,21 g, 1,19

mmol) en una mezcla de dioxano/agua se añadió Cs_2CO_3 (0,75 g, 2,30 mmol) bajo argón. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,064 g, 0,092 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h bajo argón. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 56%).

Etapla 2: Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-fenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

A una disolución de 3-(((1r,4r)-4-(terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(metilpirazin-2-il)benzoato de metilo (0,29 g, 0,49 mmol) en etanol (3 mL)) se añadió NaOH acuoso (0,029 g, 0,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60°C durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar 0,25 g de ácido bruto. A una disolución agitada del ácido bruto (0,25 g, 0,44 mmol) y 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,13 g, 0,88 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió PyBOP (0,34 g, 0,66 mmol) a temperatura ambiente. Después se continuó la agitación durante una noche, la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,2 g del compuesto del título que se utilizó directamente sin purificación adicional.

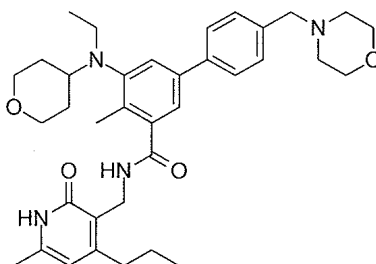
Etapla 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

A una solución agitada de (((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,2 g, 0,33 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,15 g del compuesto del título que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Etapla 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(2-il-5-metilpirazin)-benzamida sal de TFA

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (0,15 g, 0,29 mmol) en metanol (3 mL) se añadió formalina (0,089 g 2,98 mmol) a 0°C . Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,037 g, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (0,12 g, 75%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 531,50 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 88,93% (a 210-370 nm) (R_t : 4,130; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,49 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 7H), 2,53 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 176 Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 176

Etapa 1: Síntesis de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

5 A una disolución agitada de t-BuOK (1 g, 8,9 mmol) en DMSO (15 mL) a r.t. se añadió compuesto de cianoacetamida (0,824 g, 9,8 mmol) y (E)-hept-3-en-2-ona (1 g, 8,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a r.t. Se añadió t-BuOK (3 g, 26,7 mmol) adicional y la reacción se agitó a r.t. en presencia de aire. Tras la compleción, se diluyó con H₂O y lentamente mediante HCl 4N. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se trituró con éter para dar el compuesto del título (0,5 g, 33%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona

10 A una disolución de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (1,3 g, 7,38 mmol) en metanol y disolución de amoníaco aq (50 mL, 9:1) se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (presión de globo) durante 5 h. Tras la compleción de la reacción, se filtró a través de lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 92%).

15 Etapa 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

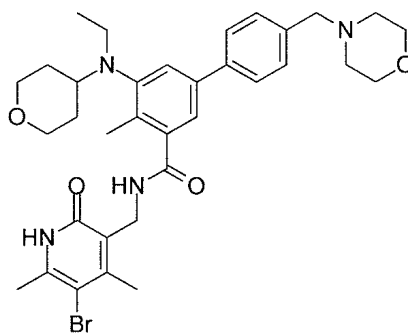
20 Se añadió NaOH acuoso (2,36 g, 59,15 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39,43 mmol) en etanol (100 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 con ácido cítrico. La extracción se lleva a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron dando ácido respectivo (13,9 g, 99%).

25 El ácido anterior (0,6 g, 1,75 mmol) se disolvió luego en DMSO (5 mL) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (0,64 g, 3 mmol) y se añadió trietilamina (0,49 g, 5,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (1,36 g, 2,63 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron hasta obtener el material bruto; que se purifica a continuación mediante lavado de disolvente para proporcionar el compuesto del título 5 (0,75 g, 84,7%).

Etapa 4: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

30 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,3 g, 0,59 mmol) y 4-metil((morfolino)) del éster de pinacol del ácido fenilborónico (0,22 g, 0,71 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL + 1 mL), se añadió Na₂CO₃ (0,23 g, 2,14 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,068 g, 0,059 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 70%). LCMS: 601,55 (M+1)⁺; HPLC 97,21% (a 210-370 nm) (R_t: 4,380; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,57 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,38 (t, 3H, J= 6,8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,57 (bs, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 3H), 2,36 (bs, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67-1,54 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, J= 7 Hz), 0,84 (t, 3H). 2H fusionado en el pico del disolvente.

45 Ejemplo 177 Síntesis de N-((5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 177

Etapas 1 Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-etil-(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 282 μ mol) y éster pinacólico del ácido 4-((morfolino)metil)fenilborónico (1,03 g, 3,38 μ mol) en una mezcla de dioxano/agua (10 mL + 2 mL), se añadió Na_2CO_3 (1,08 g, 10,14 μ mol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,325 g, 0,28 μ mol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Tras, la compleción, mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó bajo presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. (0,75 g, 59%),

Etapas 2: Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo:

- 15 A una suspensión agitada de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (5 g, 33,78 μ mol) en AcOH (25 mL) se añadió gota a gota bromo (2,5 mL) a r.t. La disolución resultante se agitó durante 1 h. El disolvente se separó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en EtOH caliente y H_2O para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5,5 g, 72%).

Etapas 3: Síntesis de 3-(aminometil)-5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona

- 20 A una disolución agitada de 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (1 g, 4,44 μ mol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,21 g, 0,89 μ mol) en metanol a 0°C, se añadió NaBH_4 en porciones (0,68 g, 17,78 μ mol). La mezcla de reacción se agitó entonces a r.t. a lo largo del período de la noche. Tras la compleción, se acidificó con HCl 3N y se agitó a r.t. durante 3 h. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se basificó con NH_4OH aq. El compuesto se extrajo con MeOH al 10% en DCM y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro para dar el compuesto del título (0,96 g, 94%) que se usó como tal para la reacción de acoplamiento.

- 25 Etapas 4: Síntesis de N-((5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

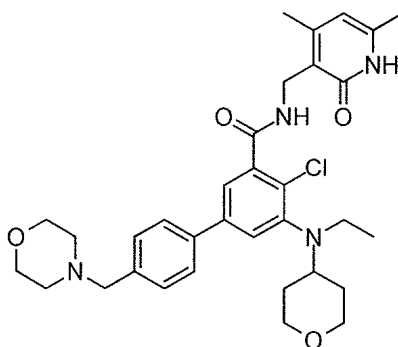
- 30 Se añadió NaOH acuoso (0,06 g, 1,66 μ mol) a una disolución del compuesto 7 (0,5 g, 1,11 μ mol) en EtOH: H_2O (4:1) (10 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y la masa de reacción se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó con ácido cítrico hasta pH 4. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el respectivo ácido bruto. (0,35 g, 72%)

- 35 El ácido anterior (0,266 g, 0,61 μ mol) se disolvió después en DMSO (2,5 mL) y se añadieron 3-(aminometil)-5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,42 g, 1,83 μ mol) y trietilamina (0,095 g, 0,91 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,63 g, 1,22 μ mol) y se continuó agitando durante la noche. Tras la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron hasta obtener el producto bruto; que

se purificó a continuación por lavado por medio de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,035 g, 7,6%).

LCMS: 653,65 (M+1)⁺; HPLC 89,23% (a 210-370 nm) (R_t: 4,421; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9,88 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,44 (bs, 1H), 7,27 (bs, 1H), 4,39 (m, 4H), 3,99-3,96 (m, 5H), 3,84 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,65-1,55 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 178: 4-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

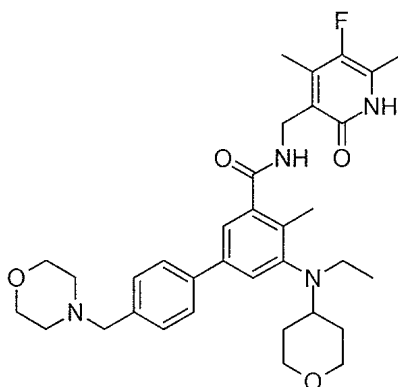


Compuesto 178

El compuesto 178 se preparó con el método similar al que se describe en el Ejemplo 177.

Datos analíticos: LCMS: 593,60 (M+1)⁺; HPLC 95,50% (a 210-370 nm) (R_t: 4,566; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,34 (m, 1 H), 7,61-7,24 (m, 6H), 5,86 (s, 1 H), 4,29 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 6H), 3,25-3,16 (m, 5H), 2,36 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Ejemplo 179: Síntesis de 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il) amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 179

Etapa 1: Síntesis de 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

A una disolución agitada de 2-cianoacetamida (689 mg, 8,2 mmol) en EtOH anhidro (7,0 mL) a 75°C se añadió 3-fluoropentan-2,4-diona (880 mg, 7,5 mmol), seguido de piperidina (96 mL, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas y a la mezcla de reacción se le dejó que alcanzara la temperatura ambiente antes de ser almacenada en el refrigerador durante 4 días. El sólido beis se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío (4 x 0,4 mL) hasta que el filtrado se volvió transparente. El sólido beis resultante se secó en vacío a 40°C durante 5 horas para dar el compuesto del título (733 mg, 58%) en forma de un sólido beis. LC-MS 97%, 1,18 min (3,5 minutos método LC-MS); m/z = 166,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 13,67 (br. s., 1H) 2,46 (d, J=2,05 Hz, 3 H) 2,45 (d, J=2,84 Hz, 3 H).

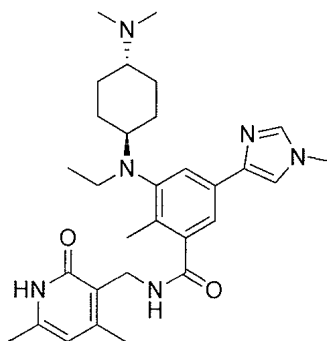
Etapa 2: Síntesis de 3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona

Una disolución 0,05 M de 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (731 mg, 4,4 mmol) en NH₃ 1,75 N/ MeOH (87 mL) se hizo pasar a través de la H-Cube a 80°C y 50 bar a un caudal de 1 mL/min. La disolución resultante se concentró en vacío. El sólido resultante se dividió en 2 lotes y 350 mg del producto bruto se purificaron por cromatografía en columna (cartucho de 25g SNAP, Isolera, MeOH al 0-25% (que contiene NH₄OH al 10%):CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (307 mg, 20%) en forma de un sólido blanco y una mezcla de producto: material de partida 1:1. LC-MS (ELS) 100%, 0,23min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 170,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,79 (s, 2 H) 2,31 (d, J=2,84 Hz, 3 H) 2,25 (d, J=2,05 Hz, 3 H).

Etapa 3: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Una disolución agitada de ácido 3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzoico (100 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidro (4,0 mL) a 0°C bajo un balón de nitrógeno, se trató gota a gota con HATU (99 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (75 mL, 0,43 mmol). La disolución resultante se agitó durante 10 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (50%, 81 mg, 0,24 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Los componentes orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (aq) (40 mL), agua (2 x 25 mL), salmuera (20 mL), se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de registro de SNAP, Isolera, MeOH al 0-6%/CH₂Cl₂) y después se disolvió en una mezcla de EtOAc (40 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL), y se lavó con agua (6 x 30 mL), salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío. El sólido se secó a fondo en vacío a 40°C durante 40 horas para dar 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (93 mg, 73%) en forma de un polvo sólido blanco. LC-MS 100%, 2,76 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 591,2; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 11,79 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,31 (td, J = 11,3, 2,7 Hz, 2H), 3,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (tt, J = 9,6, 4,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,43 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 4H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 180: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)benzamida

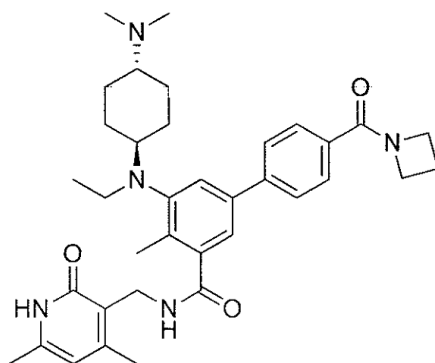


Compuesto 180

El compuesto 180 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 169.

Datos analíticos: LCMS: 519,55 (M+1)⁺; HPLC 89,93% (a 210-370 nm) (R_t: 3,676; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,50 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,11 (m, 3H), 2,68-2,67 (m, 6H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 4H), 0,81 (t, 3H, J=6,8 Hz).

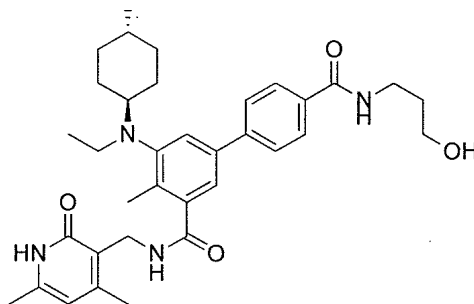
Ejemplo 181: 4'-(azetidin-1-carbonil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetil-amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 181

Datos analíticos: LCMS: 598,60 (M+1)⁺; HPLC 94,88% (a 210-370 nm) (R_t: 3,823; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (bs, 1H), 9,56 (bs, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,05-7,96 (m, 4H), 7,54 (bs, 1H), 7,38 (bs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,82-4,81 (m, 2H), 4,31 (d, 2H, J= 4,8 Hz), 3,69 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,17-3,14 (m, 3H), 2,77 (bs, 1H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Hz). 2H fusionados en el pico del disolvente.

Ejemplo 182: N3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N4'-(3-hidroxipropil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3,4'-dicarboxamida

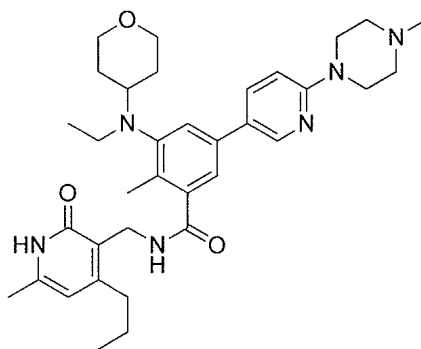


Compuesto 182

Datos analíticos: LCMS: 617,70 (M+1)⁺; HPLC 93,27% (a 210-370 nm) (R_t: 4,009; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL,

Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,23 (bs, 1H), 7,93-7,73 (m, 4H), 7,47 (bs, 1H), 7,31 (bs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,47 (t, 2H, J= 6 Hz), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,13 (bs, 3H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,69 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 1,45 (m, 4H), 0,85 (t, 3H). 1H fusionado en el pico del disolvente.

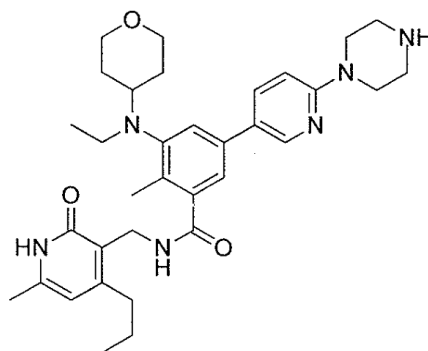
Ejemplo 183: 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 183

- 10 Datos analíticos: LCMS: 601,65 (M+1)⁺; HPLC 99,85% (a 210-370 nm) (R_t: 4,256; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,84 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J= 8 Hz), 5,89 (s, 1H), 4,44 (d, 2H, J= 12Hz), 4,30 (s, 2H), 3,84 (bs, 2H), 3,52 (d, 2H, J= 9Hz), 3,12-3,24 (m, 8Hz), 2,85 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,54-1,65 (m, 6H), 0,84-0,94 (m, 6H). 3 Protones fusionados en el pico del disolvente.
- 15

Ejemplo 184: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

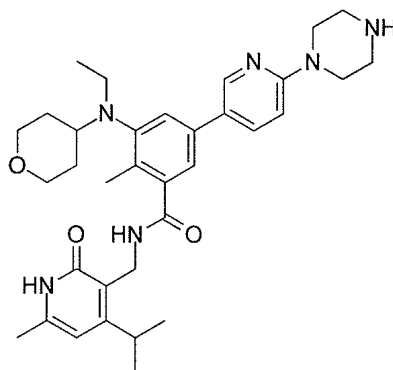


Compuesto 184

- 20 Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0,7 g, 1,38 mmol), el respectivo éster de boronato (0,601 g, 2,08 mmol) y tetraquis (0,160 g, 0,138 mmol) en dioxano (10 mL) se purgó con argón durante 10 min. A esto se añadió Na₂CO₃ (0,529 g, 4,99 mmol, 2 mL) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras la compleción, se concentró para obtener el material bruto que se purificó en columna para dar el compuesto del título (0,50 g, 61 0,5%). Datos analíticos: LCMS: 587,55 (M+1)⁺; HPLC 97,87% (a 210-370 nm) (R_t: 4,217; Método:
- 25

Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1 H), 8,38 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,14 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,35 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,88 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 3,82 (d, 2H, J = 10 Hz), 3,43 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,78 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67-1,47 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 185: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-(4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

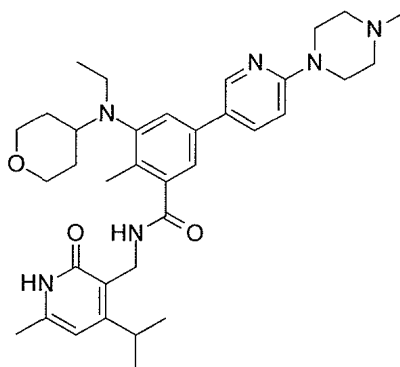


Compuesto 185

Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,5 g, 0,99 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0,43 g, 1,48 mmol) y tetraquis (0,114 g, 0,09 mmol) en dioxano (7 mL) se purgó con argón durante 10 min. A esto se añadió Na_2CO_3 (0,377 g, 3,5 mmol, 2 mL) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras la compleción, se concentró para obtener el material bruto que se purificó en columna para dar el compuesto del título.

Datos analíticos: LCMS: 586,36 ($\text{M}+1$) $^+$; HPLC 97,03% (a 210-370 nm) (R_t : 4,10; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 -12 min 5% de B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,78 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,99 (s, 1H), 4,34 (d, 2H, J=4Hz), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,42 (bs, 4H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,02-3,01 (m, 3H), 2,77 (bs, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,67-1,49 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,81 (t, 3H, J=6,4Hz).

Ejemplo 186: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 186

Etapa 1: Síntesis de 4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

5 A una disolución agitada de 2-cianoacetamida (4,1 g, 49 mmol) y t-BuOK (4,9 g, 44,6 mmol) en DMSO a 0°C se añadió 5-metilhex-3-en-2-ona (5 g, 44,6 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió t-BuOK adicional (15 g, 133,9 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h adicional. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó lentamente con HCl 4N. El precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto B (2,2 g, 28,2%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(aminometil)-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

10 A una disolución del compuesto ciano B (2,2 g, 12,5 mmol) en metanol y disolución de amoníaco aq. (10 mL, 4:1), se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (presión de globo) durante 4 h. Tras la compleción de la reacción, se filtró a través de lecho de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2 g, 91%).

Etapa 3: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

15 Ácido 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoico (2,0 g, 0,0058 mol) se disolvió en DMSO (20 mL) y 3-(aminometil)-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)ona (2,1 g, 11,7 mmol) y trietilamina (0,585 g, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (4,5 g, 8,7 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron hasta obtener el material bruto, que se purificó a continuación por lavado de disolvente para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 68,9%).

20

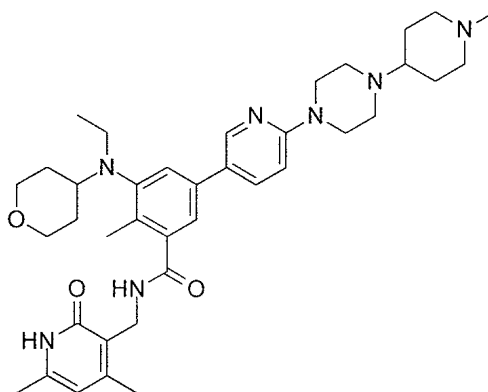
Etapa 4: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il) benzamida

25 Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,3 g, 0,99 mmol), el correspondiente éster de pinacol del ácido borónico (0,216 g, 0,715 mmol), y tetraquis (0,068 g, 0,0596 mmol) en dioxano (10 mL) se purgó con argón durante 10 min. A ello, se añadió Na₂CO₃ aq. (0,227 g, 2,14 mmol, 2 mL) y de nuevo se desgasificó durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras la compleción, se concentró para obtener un material bruto que se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título como una sal de TFA (0,12 g, 33,6%).

30 Datos analíticos: LCMS: 601,55 (M+1)⁺; HPLC 96,78% (a 210-370 nm) (R_t: 4,197; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,49 (bs, 1H), 9,94 (bs, 1H), 8,493 (d, 1H, 6 Hz), 7,957 (bs, 1H), 7,65-7,258(m, 3H), 7,056 (d, 1H, 8,4 Hz), 6,014 (s, 2H), 4,46 (d, 2H, 12,8 Hz), 4,349 (d, 2H, 4,8 Hz), 3,849 (d, 2H, 7,2 Hz), 3,530 (d, 2H, 10,8 Hz), 3,28-3,075 (m, 10H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (bs, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,64 (bs, 2H), 1,56 (bs, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,845 (t, 3H, 7,6 Hz).

35

Ejemplo 187 Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

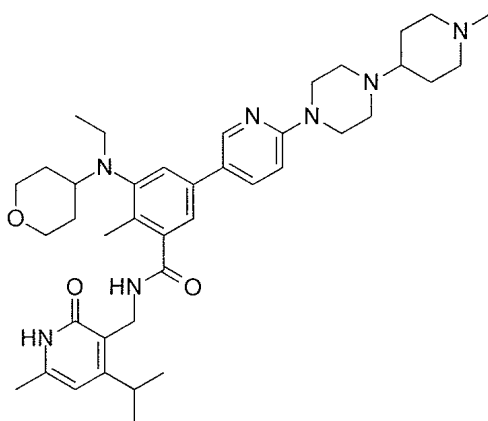


Compuesto 187

A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (0,1 g, 0,179 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0,04 g, 0,358 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió ácido acético (0,07 mL, 1,07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,113 g, 0,53 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA (0,08 g, 22,72%).

Datos analíticos: LCMS: 656,41 (M+1)⁺; HPLC 97,76% (a 210-370 nm) (R_t; 3,667; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,49 (bs, 1H), 10,33 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J=9Hz), 5,87 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4Hz), 3,84 (s, 2H), 3,60 (d, 5H, J= 11Hz), 3,16-3,28 (m, 7H), 2,99 (bs, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 11H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 3H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 188: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



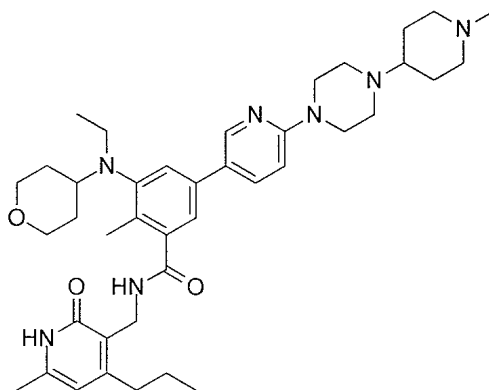
Compuesto 188

A una disolución agitada de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil- 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (0,3 g, 0,51 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0,086 g, 0,76

mmol) en dicloroetano (5 mL) se añadió ácido acético (0,18 g, 3,06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,33 g, 1,55 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 34,38%).

Datos analíticos: LCMS: 683,45 (M+1)⁺; HPLC 98,65% (a 210-370 nm) (R_t: 4,04; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 10,24 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 8,46 (bs, 1H), 8,19(bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,19 (bs, 1H), 7,06 (d, 1H, J=9,2 Hz), 6,0 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,34 (d, 2H, J=7,6Hz), 3,83(d, 2H J=8,8Hz), 3,6 (d, 4H, J=12Hz), 3,43 (m, 1H), 3,27-3,16(m, 8H), 2,99-2,97 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,37-2,33 (m,3H), 2,24(bs, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,12(s, 3H), 0,83 (t, 3H, J=6,8Hz)

Ejemplo 189: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

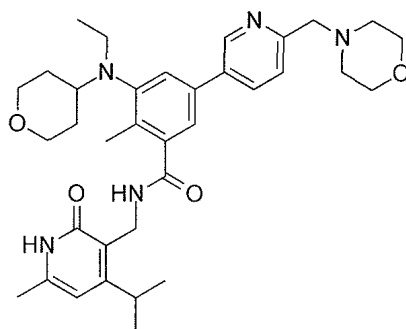


Compuesto 189

A una disolución agitada de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (0,45 g, 0,76 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0,173 g, 1,53 mmol) en dicloroetano (10 mL), se añadió ácido acético (0,276 g, 4,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,488 g, 2,3 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,215 g, 41%).

Datos analíticos: LCMS: 684,45 (M+1)⁺; HPLC 93,41% (a 210-370 nm) (R_t: 4,140; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46(bs, 1H), 8,38(s, 1H), 8,13(bs, 1H), 7,78(d, 1H, J= 9Hz), 7,35(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,8(d, 1H, J= 9), 5,88(s, 1H), 4,28(d, 2H, J= 4Hz), 3,82(d, 2H, 10Hz), 3,49(s, 4H), 3,24(t, 2H, J= 11Hz), 3,0-3,08(m, 3H), 2,78(d, 2H, J= 10Hz), 2,56(s, 4H), 2,22(s, 3H), 2,13(s, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,57-1,86(m, 6H), 1,46-1,55(m, 6H), 0,91 (t, 3H, J= 8Hz), 0,81 (t, 3H, J= 6Hz).

Ejemplo 190: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 190

Etapas 1: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

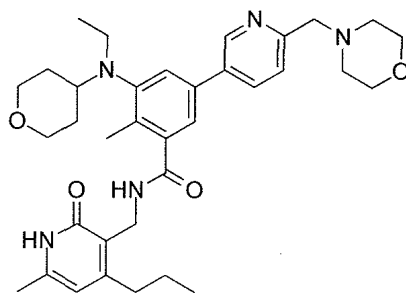
- 5 Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,4 g, 0,793 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinaldehído (0,28 g, 1,19 mmol) y tetraquis (0,091 g, 0,079 mmol) en dioxano (5 mL) se purgó con argón durante 10 min. A ello se añadió Na_2CO_3 aq (0,301 g, 2,83 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras la compleción, se concentró para obtener el material bruto que se purificó en columna para dar el compuesto del título (0,28 g, 66,50%).

Etapas 2: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- 15 A una disolución agitada de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,28 g, 0,528 mmol) y morfolina (0,07 g, 0,79 mmol) en dicloroetano (3 mL) se añadió ácido acético (0,19 g, 3,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,33 g, 1,55 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título. (0,12 g, 38,70%).

- 25 Datos analíticos: LCMS: 601,36 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 95,48% (a 210-370 nm) (R_t : 4,28; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 10,45 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,34 (bs, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,84 (bs, 6H), 3,29-3,13 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (t, 3H, J=6,8). 2H protones fusionados en picos de disolvente.

Ejemplo 191: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 191

Etapa 1: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida

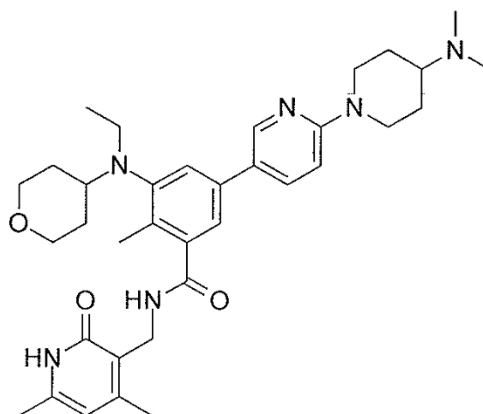
- 5 Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0,5 g, 0,99 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinaldehído (0,346 g, 1,48 mmol) y tetraquis (0,114 g, 0,99 mmol) en dioxano (10 mL) se purgó con argón durante 10 min. A ello se añadió. Na_2CO_3 aq (0,378 g, 3,56 mmol, 1,8 mL) y se desgasificó de nuevo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras la compleción, se concentró para obtener el material bruto que se purificó en columna para dar el compuesto del título (0,40 g, 76,0%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- 15 A una disolución agitada de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0,315 g, 0,59 mmol) en EDC (8 mL) a 0°C se añadió morfolina (0,1 g, 0,18 mmol) y se agitó a r.t. durante 10 min. Luego se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,377 g, 1,78 mmol) y se agitó durante 16 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con agua. Se añadió MeOH (8 mL) y las capas se separaron y se extrajo con MeOH al 10% en DCM, y se purificó en cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 56%).

- 20 Datos analíticos: LCMS: 602,60 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,12% (a 210-370 nm) (R_f : 4,374; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,48(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,19(t, 1H, J=4Hz), 7,99-8,02(m, 1H), 7,49(t, 2H, J= 8Hz), 7,26(s, 1H), 5,88(s, 1H), 4,29(d, 2H, J= 4Hz), 3,82(d, 2H, J= 10Hz), 3,59-3,61(m, 6H), 3,24(t, 2H, J= 12Hz), 2,99-3,10(m, 3H), 2,42(s, 4H), 2,25(s, 3H), 2,11(s, 3H), 1,48-1,67(m, 6H), 0,926(t, 3H, J= 8Hz), 0,824(t, 3H, J= 7Hz).

Ejemplo 192: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



Compuesto 192

Etapla 1: Síntesis de (1-(5-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc.-butilo (9)

- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,35 g, 0,736 mmol) y el respectivo éster de pinacol del ácido borónico (0,35 g, 0,88 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió Na_2CO_3 (0,28 g, 2,65 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación se añadió tetraquis (0,085 g, 0,073 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida y se purificó en cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,39 g, 79%)

Etapla 2: Síntesis de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (10):

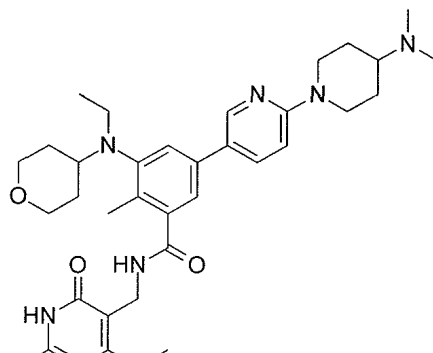
- 15 A una disolución agitada de (1-(5-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc.-butilo (0,39 g, 0,058 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (2 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la compleción, la reacción se concentró a sequedad. Luego, el residuo se basificó con una disolución acuosa sat. de bicarbonato (30 mL) hasta pH 8 y la capa acuosa se extrajo con metanol al 20% en DCM (50 mL X 4). La fase orgánica reunida se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 90,63%) que se utilizó como tal para la siguiente reacción.

Etapla 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilbenzamida

- 25 A una disolución agitada de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il) piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,3 g, 0,524 mmol) en DCM (3 mL) a 0°C se añadió una disolución aq de formalina al 37-41% (0,277 g, 1,31 mmol) y se agitó a r.t. durante 10 min. A continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,277 g, 1,31 mmol) y se agitó durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con agua. Se añadió MeOH (10 mL) y las capas se separaron y se extrajeron con MeOH al 10% en DCM, y se purificó en columna para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 38%).

- 30 Datos analíticos: LCMS: 602,00 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 97,22% (a 210-370 nm) (R_t : 3,757; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1 H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (t, 1 H), 7,78 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,85 (s, 1H), 4,35 (d, 2H, J=13,2Hz), 4,28 (d, 2H, J=4Hz), 3,82 (d, 2H, J=10Hz), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,4Hz).

Ejemplo 193 Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



Compuesto 193

- 5 Síntesis de (1-(5-(3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc.-butilo

Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,35 g, 0,69 mmol), (1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-il) carbamato de terc.-butilo (0,33 g, 0,83 mmol), y tetraquis (0,079 g, 0,069 mmol) en dioxano (5 mL) se purgó con argón durante 10 min. A ello se añadió Na_2CO_3 aq (0,263 g, 2,48 mmol, 2 mL) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Tras la compleción, se concentró para obtener un material bruto que se purificó en columna para dar el compuesto del título (0,31 g, 63%).

Síntesis de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

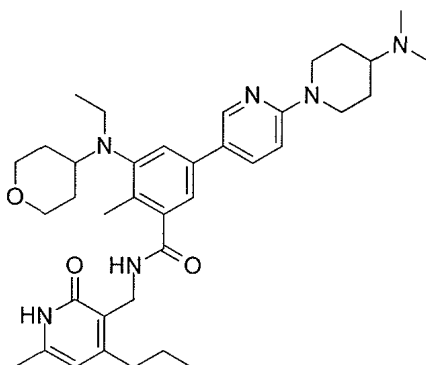
- 15 (1-(5-(3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc.-butilo (0,31 g, 0,44 mmol) se recogió en DCM (5 mL) y se añadió TFA (1 mL) y se agitó a r.t. durante 2 h. Tras la compleción de la reacción el disolvente se separó a presión reducida y a ello se añadió disolución saturada de NaHCO_3 . La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 ; se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g, 98,11%)

Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

- 25 A una disolución agitada de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,26 g, 0,43 mmol) en DCM (4 mL), se añadió formalina (0,045 g, 1,51 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,23 g, 1,08 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se lleva a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución de bicarbonato, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar el material bruto que luego se purificó mediante lavados con disolvente para dar el compuesto del título (0,17 g, 62%).

- 30 Datos analíticos: LCMS: 629,70 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 97,74% (a 210-370 nm) (R_t : 4,176; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 10,33 (bs, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,81 (d, 1H, J=6,8Hz), 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J=9,2Hz), 5,99 (s, 1H), 4,50 (d, 2H, J=12,8Hz), 4,34 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,82 (d, 2H, J=9,6Hz), 3,39 (m, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,13 (d, 6H, J=6,4Hz), 0,82 (t, 3H, J=6,8Hz).

Ejemplo 194 Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida



Compuesto 194

- 5 Síntesis de (1-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-5-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc.-butilo

Una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0,5 g, 0,99 mmol), el respectivo éster de pinacol del ácido borónico (0,6 g, 1,48 mmol) y tetraquis (0,114 g, 0,99 mmol) en dioxano (7 mL) se purgó con argón durante 10 min. A ello se añadió Na_2CO_3 aq (0,377 g, 3,5 mmol, 2 mL) y de nuevo se desgasificó durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. A la compleción, se concentró para obtener un material bruto que se purificó en columna para dar el compuesto del título (0,40 g, 57,47%).

Síntesis de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida

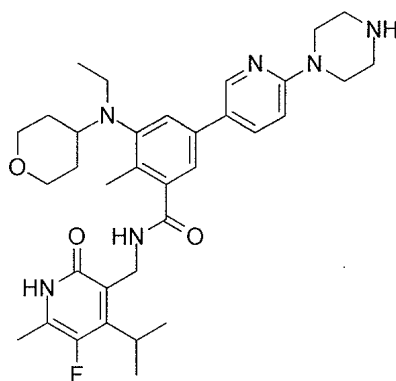
- 15 A una disolución agitada de (1-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-5-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de terc.-butilo (0,4 g, 0,00051 mol) en DCM (10 mL), se añadió TFA (10 mL) a 0°C y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, la reacción se concentró a sequedad. Después, el residuo se basificó con una solución acuosa sat. de bicarbonato de sodio (80 mL) hasta pH 8 y la capa acuosa se extrajo con metanol al 20% en DCM (60 mL X 4). La fase orgánica reunida se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,315 g, 92,1%) que se usó como tal para la siguiente reacción.

Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida

- 25 A una disolución agitada de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0,315 g, 0,52 mmol) en DCM (8 mL) a 0°C se añadió una disolución de formalina aq al 37-41% (0,078 g, 2,6 mmol) y se agitó temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,275 g, 1,3 mmol) y se agitó durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con agua. Se añadió MeOH (8 mL) y las capas se separaron y se extrajeron con MeOH al 10% en DCM, y se recrystalizó en éter, acetonitrilo y pentano para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 82%).

- 30 Datos analíticos: LCMS: 630,00 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC 98,21% (a 210-370 nm) (R_t : 4,155; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A: TFA al 0,05% en agua / B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 mL, Temp Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1,5 min, 9,51 - 12 min 5% de B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,13 (t, 1H, J=4,4Hz), 7,76 (dd, 1H, J=2,4 y 9,2Hz), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,88 (s, 1H), 4,25-4,35 (m, 4H), 3,82 (d, 2H, J=10Hz), 3,24 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J=7,2Hz), 0,81 (t, 3H, J=6,8Hz).

Ejemplo 195: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 195

5 Etapa1: Síntesis de 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo

A una disolución agitada de 6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (225 mg, 1,277 mmol) en MeCN (6 mL) se añadió Selectfluor (620 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 23°C, la mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50% a 100% de EtOAc-heptano para obtener el compuesto del título (90 mg, 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,39 (m, 1 H), 2,44 (d, J = 3,1 Hz, 3 H), 1,41 (dd, J = 7,0, 3,1 Hz, 6 H); LCMS E-S (M+H) = 195,2.

Etapa 2: Síntesis de 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2-il)-ona

5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (100 mg, 0,515 mmol) en un matraz de 100 mL se disolvió en una mezcla de MeOH (6 mL) y 2 mL de NH₃aq (2 mL, 25%). La reducción se llevó a cabo utilizando H-Cube con Ni-Raney como catalizador a temperatura ambiente durante 3-4 h. Tras la compleción de la reacción (monitorizada por TLC), la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (90 mg, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4,04 (s, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,24 (d, J = 3,4 Hz, 3 H), 1,32 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 6 H); LCMS E-S (M+H) = 199,2.

Etapa 3: 4-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(metoxycarbonil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo

Se preparó siguiendo el procedimiento general de la reacción de acoplamiento de Suzuki.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,42 (dd, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 8H), 3,34 (m, 2H), 3,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 539,5.

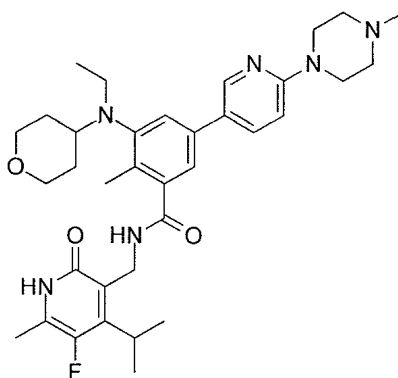
Etapa 4: Síntesis de 4-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo

La hidrólisis de 4-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(metoxycarbonil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc.-butilo, siguiendo los métodos similares a los ejemplos descritos anteriormente, resultó en un correspondiente ácido carboxílico bruto ácido 5-(6-(4-(terc.-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoico. Después, este ácido se acopló con 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2-il)-ona siguiendo métodos similares a los descritos anteriormente. Después de la purificación por HPLC de fase inversa (ACN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0,1%), se obtuvo el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 9H), 3,34 (m, 2H), 3,07-3,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 6H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 705,7.

Etapa 5: Síntesis de formiato de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

A una solución de 4-(5-(3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc.-butilo (450 mg, 0,639 mmol) en etanol (4,3 mL) a temperatura ambiente se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8,00 mmol). La LC/MS después de 2 h mostró tanto producto como material de partida restante. Se añadió HCl 4 M adicional en 1,4-dioxano (1,5 mL, 6,00 mmol), y la LC/MS después de un total de 4 h mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se destiló azeotrópicamente con tolueno-metanol para dar la sal hidrocloreto en bruto (454 mg, 111%). Una muestra de 125 mg de sal hidrocloreto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa/MS (ACN-H₂O, ácido fórmico al 0,1%) para dar formiato de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (65 mg) como una película vítrea incolora. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,35-8,40 (m, 2H), 7,86 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 6H), 3,07-3,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES)(M+H) 605,6.

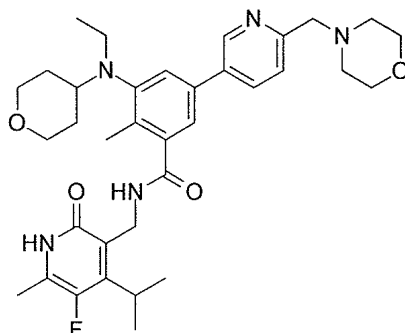
Ejemplo 196: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-2-metil-5-(6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 196

A una disolución de hidrocloreto de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (160 mg, 0,25 mmol) en metanol (2 mL) a 0°C se añadió una disolución de formaldehído en agua al 35% (0,196 mL, 2,495 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (31,4 mg, 0,499 mmol). Después de 1,5 horas a 0°C, la reacción se enfrió bruscamente con agua (3 mL), se separó del baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante 10 min. A continuación, se añadieron DCM (10 mL) y NaHCO₃ saturada aq (1 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 mL) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC de fase inversa/MS (ACN-H₂O, ácido fórmico al 0,5%) para proporcionar formiato de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (31 mg, 0,047 mmol, 19% de rendimiento) como una película vítrea indolora. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,42 (br. s, 1H), 8,38 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J= 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,82 (br. s, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,05-3,21 (m, 7H), 2,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,37 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 619,7.

Ejemplo 197: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 197

Etapa 1: 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzoato de metilo

- 5 El compuesto 197 se preparó siguiendo el procedimiento general de la reacción de acoplamiento de Suzuki. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,77 (dd, *J* = 0,9, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,4, 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,56 (m, 7H), 1,64-1,76 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 454,5.

- 10 Etapa 2: Formiato de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- 15 La hidrólisis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzoato de metilo, siguiendo métodos similares a los ejemplos descritos anteriormente, resultó en el correspondiente ácido carboxílico, ácido 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzoico. Después, este ácido se acopló con 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo métodos similares a los descritos anteriormente. Después de la purificación por HPLC de fase inversa (ACN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0,1%), se obtuvo el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (br. s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 1,60-1,77 (m, 4H), 1,37 (dd, *J* = 1,5, 7,0 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) 620,6.

- 20 Ejemplo 198: Protocolo del ensayo biológico y métodos generales

Protocolo para Ensayos de Enzimas PRC2 de Tipo Salvaje y Mutantes

- 25 **Materiales Generales.** S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosilhomocisteína (SAH), bicina, KCl, Tween20, dimetilsulfóxido (DMSO) y gelatina de piel bovina (BSG) se adquirieron de Sigma-Aldrich al más alto nivel de pureza posible. Ditiotreitól (DTT) se adquirió de EMD. ³H-SAM se adquirió de American Radiolabeled Chemicals con una actividad específica de 80 Ci/mmol. Flashplates de estreptavidina de 384 pocillos se adquirieron de PerkinElmer.

- 30 **Sustratos.** Los péptidos representativos de los residuos 21-44 de la histona H3 humana que contienen ya sea una lisina 27 no modificada (H3K27me0) o lisina 27 dimetilada (H3K27me2) se sintetizaron con un motivo de etiqueta enlazador-afinidad C-terminal G (biotina K) y un remate de amida C-terminal de 21st Century Biochemicals. Los péptidos se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) a más de 95% de pureza y se confirmaron por espectrometría de masas de cromatografía líquida (LC-MS). Las secuencias se enumeran a continuación.

H3K27me0: ATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK (biotina) -amida (SEQ ID NO:1)

H3K27me2: ATKAARK(me2)SAPATGGVKKPHRYRPGGK(biotina)-amida (SEQ ID NO: 2)

Oligonucleosomas de eritrocitos de pollo fueron purificados a partir de sangre de pollo de acuerdo con los procedimientos establecidos.

Complejos PRC2 Recombinantes. Complejos PRC2 humanos se purificaron como complejos enzimáticos de 4 componentes co-expresados en células de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) utilizando un sistema de expresión de baculovirus. Las subunidades expresadas eran EZH2 (NM_004456) de tipo salvaje o EZH2 Y641 F, N, H, S o C mutantes generados a partir de la construcción EZH2 de tipo salvaje EED (NM_003797), Suz12 (NM_015355) y RbAp48 (NM_005610). La subunidad EED contenía una etiqueta FLAG N-terminal que se utilizó para purificar todo el complejo de 4 componentes a partir de lisados de células Sf9. La pureza de los complejos alcanzaba o superaba 95%, según se determina por SDS-PAGE y análisis del Bioanalizador Agilent. Las concentraciones de concentraciones madre de la enzima (generalmente 0,3 - 1,0 mg/mL) se determinaron utilizando un ensayo de Bradford contra un patrón de albúmina de suero bovino (BSA).

Procedimiento General para Ensayos de Enzimas PRC2 en Sustratos de Péptidos. Los ensayos fueron realizados todos en un tampón que consistía en bicina 20 mM (pH = 7,6), DTT 0,5 mM, BSG al 0,005% y Tween 20 al 0,002%, preparado en el día de uso. Los compuestos en 100% de DMSO (1 µL) fueron esparcidos en placas de fondo en V de polipropileno de 384 pocillos (Greiner) utilizando un PlateMate 2 X 3 equipado con una cabeza de pipeta (Thermo) de 384 canales. Se añadió DMSO (1 µL) a las columnas 11, 12, 23, 24, filas A-H para el control de señal máximo y SAH, un producto conocido y el inhibidor de PRC2 (1 µL) se añadió a las columnas 11, 12, 23, 24, filas I - P para el control de señal mínima. Un cóctel (40 µL) que contiene la enzima PRC2 de tipo salvaje y el péptido H3K27me0 o cualquiera de las enzimas mutantes Y641 y péptido H3K27me2 fue añadido por Multidrop Combi (Thermo). Los compuestos se dejaron incubar con PRC2 durante 30 min a 25°C, a continuación, se añadió un cóctel (10 µL) que contenía una mezcla de SAM no radiactivo y ³H-SAM para iniciar la reacción (volumen final = 51 µL). En todos los casos, las concentraciones finales fueron las siguientes: enzima PRC2 de tipo salvaje o mutante 4 nM, SAH en los pocillos de control de señal mínima era 1 mM y la concentración de DMSO era 1%. Las concentraciones finales del resto de los componentes se indican en la Tabla 2, que figura a continuación. Los ensayos se detuvieron mediante la adición de SAM no radiactivo (10 µL) a una concentración final de 600 mM, que diluye el ³H-SAM a un nivel en el que su incorporación en el sustrato de péptido ya no es detectable. 50 µL de la reacción en la placa de polipropileno de 384 pocillos se transfirieron entonces a una Flashplate de 384 pocillos y se permitió a los péptidos biotinilados que se unieran a la superficie de estreptavidina durante al menos 1 h antes de ser lavados tres veces con Tween 20 al 0,1% en un lavador de placas Biotek ELx405. Después, las placas se leyeron en un lector de placas TopCount de PerkinElmer para medir la cantidad de péptido marcado con ³H unido a la superficie del Flashplate, medida como desintegraciones por minuto (dpm) o, alternativamente, a la que se alude como recuentos por minuto (cpm).

Tabla 2: Concentraciones finales de componentes para cada variación ensayo basado en la identidad de EZH2 (EZH2 de tipo salvaje o Y641 mutante)

Enzima PRC2 (designada por la identidad de EZH2)	Péptido (nM)	SAM no radiactivo (nM)	³ H-SAM (nM)
Tipo salvaje	185	1800	150
Y641F	200	850	150
Y641N	200	850	150
Y641H	200	1750	250
Y641S	200	1300	200
Y641C	200	3750	250

Procedimiento General para el Ensayo de la Enzima PRC2 de tipo salvaje en Sustrato de Oligonucleosoma. Los ensayos se realizaron en un tampón que consistía en bicina 20 mM (pH = 7,6), DTT 0,5 mM, BSG al 0,005%, KCl 100 mM y Tween 20 al 0,002%, preparado el día de uso. Los compuestos en 100% de DMSO (1 µL) fueron esparcidos en placas de fondo en V de polipropileno de 384 pocillos (Greiner) utilizando un PlateMate 2 X 3 equipado con una cabeza de pipeta de 384 canales (Thermo). Se añadió DMSO (1 µL) a las columnas 11, 12, 23, 24, filas A - H para el control máximo de la señal, y SAH, un producto conocido y el inhibidor de PRC2 (1 µL) se añadió a las columnas 11, 12, 23, 24, filas I - P para el control de señal mínima. Un cóctel (40 µL) que contiene la enzima PRC2 de tipo salvaje y oligonucleosoma de eritrocitos de pollo fue añadido por Multidrop Combi (Thermo). Los compuestos se dejaron incubar con PRC2 durante 30 min a 25°C, a continuación se añadió un cóctel (10 µL) que contiene una mezcla de SAM no radiactivo y ³H-SAM para iniciar la reacción (volumen final = 51 µL). Las concentraciones finales fueron las siguientes: enzima PRC2 de tipo salvaje fue 4 nM, SAM no radiactivo era 430 nM, ³H-SAM fue 120 nM, oligonucleosoma de eritrocitos de pollo fue de 120 nM, SAH en los pocillos de control de señal mínima fue de 1 mM y la concentración de DMSO fue 1%. El ensayo se detuvo mediante la adición de SAM no radiactivo (10 µL) a una concentración final de 600 mM, que diluye ³H-SAM a un nivel en el que su incorporación en el sustrato oligonucleosoma de eritrocitos de pollo ya no es detectable. 50 µL, de la reacción en la placa de polipropileno de 384 pocillos se transfirió, a continuación, a una Flashplate de 384 pocillos y los nucleosomas de eritrocitos de pollo se inmovilizaron en la superficie de la placa, que después se lavó tres veces con Tween 20 al 0,1% en un lavador de placas Biotek ELx405. Después, las placas se leyeron en un lector de placas TopCount de PerkinElmer para medir la cantidad de oligonucleosoma de eritrocitos de pollo marcado con ³H unido a la superficie de Flashplate, medida como desintegraciones por minuto (dpm) o, alternativamente, a lo que se alude como recuentos por minuto (cpm).

% del cálculo de inhibición

$$\% inh = 100 - \left(\frac{dpm_{\text{cmpd}} - dpm_{\text{min}}}{dpm_{\text{max}} - dpm_{\text{min}}} \right) \times 100$$

Cuando dpm = desintegraciones por minuto, cmpd = señal en el pocillo de ensayo, y min y max son los controles de señal mínima y máxima respectivos.

Ajuste CI_{50} de cuatro parámetros

$$Y = \text{Inferior} + \frac{(\text{Superior} - \text{Inferior})}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}} \right)^{\text{Coeficiente de Hill}}}$$

en donde normalmente se permite flotar a superior e inferior, pero se pueden fijar en 100 ó 0, respectivamente, en un ajuste de 3-parámetros. El Coeficiente de Hill autorizaba normalmente flotar, pero también puede fijarse en 1 en un ajuste de 3 parámetros. Y es el % de inhibición y X es la concentración del compuesto.

Los valores de IC_{50} para los ensayos de enzima PRC2 sobre sustratos de péptidos (p. ej., EZH2 tipo salvaje e Y641 F) se presentan en la Tabla 3 que figura más adelante.

Ensayo de metilación de WSU-DLCL2

Células en suspensión de WSU-DLCL2 se adquirieron de DSMZ (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares, Braunschweig, Alemania). Medio RPMI/Glutamax, Penicilina-Estreptomicina, Suero Bovino Fetal Inactivado por Calor y D-PBS se adquirieron de Life Technologies, Grand Island, NY, EE.UU.. Tampón de Extracción y Tampón de Neutralización (5X) se adquirieron de Active Motif, Carlsbad, CA, EE.UU.. Anticuerpo de conejo anti-Histona H3 se adquirió de Abcam, Cambridge, MA, EE.UU. IgG anti conejo anti-H3K27me3 de conejo y conjugado con HRP se adquirieron de Cell Signaling Technology, Danvers, MA, EE.UU. Sustrato de TMB "Super Sensitive" se obtuvo de BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, EE.UU.. Albúmina de Suero Bovino libre de IgG se adquirió de Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, EE.UU. PBS con Tween (10X PBST) se adquirió de KPL, Gaithersburg,

MD, EE.UU.. Ácido sulfúrico se adquirió de Ricca Chemical, Arlington, TX, EE.UU.. Placas Immulon ELISA se adquirieron de Thermo, Rochester, NY, EE.UU.. Placas de cultivo celular de fondo en V se adquirieron de Corning Inc., Corning, NY, EE.UU., placas de polipropileno de fondo en V se adquirieron de Greiner Bio-One, Monroe, NC, EE.UU..

- 5 Las células de suspensión WSU-DLCL2 se mantuvieron en medio de crecimiento (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% v/v inactivado por calor y 100 unidades/mL de penicilina-estreptomicina) y se cultivaron a 37°C bajo 5% de CO₂. Bajo condiciones de ensayo, las células se incubaron en medio de ensayo (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 20% v/v inactivado por calor y 100 unidades/mL de penicilina-estreptomicina) a 37°C bajo 5% de CO₂ en un agitador de placas.
- 10 Las células WSU-DLCL2 se sembraron en medio de ensayo a una concentración de 50.000 células por mL en una placa de cultivo celular de fondo en V de 96 pocillos con 200 µL por pocillo. Se añadió el compuesto (1 µL) a partir de placas fuente de 96 pocillos directamente a la placa de células de fondo en V. Las placas se incubaron en un agitador de título de placas a 37°C, 5% de CO₂ durante 96 horas. Después de cuatro días de incubación, las placas se centrifugaron a 241 x g durante cinco minutos y se aspiró suavemente medio de cada uno de los pocillos de la
- 15 placa de células sin alterar el sedimento celular. El sedimento se resuspendió en 200 mL de DPBS y las placas se centrifugaron de nuevo a 241 x g durante cinco minutos. El sobrenadante se aspiró y se añadió tampón de Extracción frío (4°C) (100 µL) por pocillo. Las placas se incubaron a 4°C en un agitador orbital durante dos horas. Las placas se centrifugaron a 3427 x g durante 10 minutos. El sobrenadante (80 µL por pocillo) se transfirió a su respectivo pocillo bien en la placa de polipropileno de fondo en V de 96 pocillos. Se añadió Tampón de Neutralización 5X (20 µL por pocillo) a una placa de polipropileno de fondo en V que contiene sobrenadante. Las
- 20 placas de polipropileno de fondo en V que contienen la preparación de histonas en bruto (CHP) se incubaron en un agitador orbital durante cinco minutos. A las preparaciones se añadieron histona en bruto (1X PBS + BSA al 0,05% p/v) (2 µL por pocillo) a cada uno de los pocillos respectivos en placas ELISA de 96 pocillos duplicadas y que contenían 100 µL de Tampón de Recubrimiento (1X PBS + BSA al 0,05% p/v). Las placas se sellaron y se incubaron
- 25 durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se lavaron tres veces con 300 µL por pocillo 1X PBST. Los pocillos se bloquearon durante dos horas con 300 µL por pocillo de Diluyente ELISA ((PBS (1X) BSA (2% p/v) y Tween 20 (0,05% v/v)). Las placas se lavaron tres veces con 1X PBST. Para la placa de detección de histona H3, se añadieron 100 µL por pocillo de anticuerpo anti-Histona H3 (Abcam, ab 1791) diluido 1:10.000 en Diluyente ELISA. Para la placa de detección de trimetilación de H3K27, se añadieron 100 µL por pocillo de anti-H3K27me3 diluido en
- 30 la relación 1:2000 en diluyente ELISA. Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con 300 µL de 1X PBST por pocillo. Para la detección de la histona H3, 100 µL de anticuerpo IgG anti-conejo conjugado con HRP, diluido a 1:6000 en diluyente ELISA se añadió por pocillo para la detección de H3K27me3, 100 µL de anticuerpos IgG anti-conejo conjugados con HRP diluidos a 1:4000 en diluyente
- 35 ELISA se añadieron por pocillo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. Las placas se lavaron cuatro veces con 1X PBST 300 µL por pocillo. Se añadieron 100 µL de sustrato TMB por pocillo. Las placas de Histona H3 se incubaron durante cinco minutos a temperatura ambiente. Las placas H3K27me3 se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con ácido sulfúrico 1N (100 µL por pocillo). La absorbancia para cada una de las placa se leyó a 450 nm.

En primer lugar, se determinó la relación para cada pocillo por:
$$\left(\frac{\text{valor H3K27me3 OD450}}{\text{valor Histona H3 OD450}} \right)$$

- 40 Cada una de las placas incluía ocho pocillos de control de tratamiento sólo con DMSO (Inhibición Mínima), así como ocho pocillos de control para la inhibición máxima (pocillos de fondo).

Se calculó la media de los valores de relación para cada tipo de control y se utilizó para determinar el porcentaje de inhibición para cada uno de los pocillos de ensayo en la placa. El compuesto de ensayo se diluyó en serie tres veces en DMSO para un total de diez concentraciones de ensayo, comenzando con 25 µM. Se determinó el porcentaje de inhibición y las curvas de IC₅₀ se generaron utilizando pocillos duplicados en cada concentración de compuesto. Los

- 45 valores de IC₅₀ para este ensayo se presentan en la Tabla 3 que figura más adelante.

Porcentaje de inhibición = 100-

$$\left(\left(\frac{(\text{Relación de Muestra de Ensayo Individual}) - (\text{Relación Media de Fondo})}{(\text{Relación de Inhibición Mínima}) - (\text{Relación Media de Fondo})} \right) * 100 \right)$$

Análisis de proliferación celular

- 5 Las células de suspensión WSU-DLCL2 se adquirieron de DSMZ (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares, Braunschweig, Alemania). Medio RPMI/Glutamax, Penicilina-Estreptomicina, Suero Bovino Fetal Inactivado por Calor se adquirieron de Life Technologies, Grand Island, NY, EE.UU.. Las placas de 384 pocillos de polipropileno de fondo en V se adquirieron de Greiner Bio-One, Monroe, NC, EE.UU.. Placas blancas opacas de cultivo de células de 384 pocillos se adquirieron de Perkin Elmer, Waltham, MA, EE.UU.. El Cell Titer Glo® se adquirió de Promega Corporation, Madison, WI, EE.UU. El lector de placas SpectraMax M5 se adquirió de Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, EE.UU.
- 10 Las células de suspensión WSU-DLCL2 se mantuvieron en medio de crecimiento (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10% v/v inactivado por calor y se cultivaron a 37°C bajo 5% de CO₂. Bajo condiciones de ensayo, las células se incubaron en medio de ensayo (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 20% v/v inactivado por calor y 100 unidades/mL de penicilin-estreptomicina) a 37°C bajo 5% de CO₂.
- 15 Para la evaluación del efecto de los compuestos sobre la proliferación de la línea celular WSU- DLCL2, las células que crecen exponencialmente se sembraron en placas de 384 pocillos blancas opacas a una densidad de 1250 células/mL en un volumen final de 50 de µL medio de ensayo. Una placa de fuente de compuesto se preparó mediante la realización por triplicado de nueve puntos de diluciones triples en serie en DMSO, comenzando con 10 mM (concentración superior final de compuesto en el ensayo era de 20 µM y el DMSO fue 0,2%). Una parte alícuota de 100 nL de la placa de reserva de compuesto se añadió a su respectivo pocillo de la placa celular. El control de inhibición del 100% consistió en células tratadas con una concentración final de 200 nM de estaurosporina y el control de inhibición 0% consistió en células tratadas con DMSO. Después de la adición de compuestos, las placas de ensayo se incubaron durante 6 días a 37°C, 5% de CO₂, humedad relativa > 90% durante 6 días. La viabilidad celular se midió por la cuantificación de ATP presente en los cultivos de células, la adición de 35 µL del reactivo Cell Titer Glo® a las placas de células. La luminiscencia se leyó en el SpectraMax M5. La concentración que inhibe la
- 20
- 25 viabilidad celular en un 50% se determinó utilizando un ajuste de 4 parámetros de las curvas de respuesta a la dosis normalizadas. Los valores de IC₅₀ para este ensayo también se presentan en la Tabla 3 que figura a continuación.

Tabla 3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
1	0,01745		0,56475	
2	0,0549			
3	0,24203			
4	0,28847			
5	11,21319			
6	0,12452			

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
7	28,43469			
8	0,13466			
9	0,169			
10	0,10131			
11	0,01409		1,46188	
12	0,07053			
13	0,03835			
14	0,05688			
15	0,1125			
16	0,05995			
17	0,02059			
18	0,11596			
19	0,05865			
20	0,03908			
21	0,04017			
22	0,09501			
23	0,04153			
24	0,03473	0,0101		
25	0,05556			
26	0,0396	0,0273		
27	0,02365	0,00721	2,88863	

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
28	0,03924			
29	0,0919			
30	0,11932			
31	0,045			
32	0,06179			
35	0,04574	0,01625		
36	0,0149	0,00845	1,54311	
37	0,02701	0,05492		
38	0,0821	0,06699		
39	0,01275	0,01432	0,44838	
40	0,03107	0,01129		
41	0,03176	0,01044		
42	0,04322	0,02206		
43	0,02548	0,03009	0,8697	
44	0,01299	0,01107	0,369	0,29
45	0,07098	0,06219		
46	0,0999	0,07546		
47	0,03985	0,02028		
48	0,09673	0,07426		
49	0,0675	0,04624		
50	0,05468	0,0484		

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (μM)	IC ₅₀ Y641F (μM)	IC ₅₀ WSU prolif (μM)	IC ₅₀ WSU ELISA (μM)
51	0,1252	0,1399		
52	0,05805	0,03053		
53	0,05837	0,05602		
54	0,01367	0,01527	2,40618	
55	0,06006	0,02521		
56	0,03609	0,01737		
57	0,03226	0,02333		
59	0,01098	0,01513	0,52906	
60	0,23283	0,21286		
61	0,04662	0,0414		
62	0,17274	0,26915		
63	0,0857	0,06826		
64	0,01055	0,01235		
65	0,01132	0,0089	0,15349	
66	0,07159	0,04481	0,16735	
67	0,00653	0,00586	0,11483	
68	0,01343	0,02623	0,19913	
69	0,00349	0,0026	0,10184	
70	0,03787	0,02958	0,20278	
71	0,00415	0,00219	0,18483	
72	0,01052	0,00841	0,27494	

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
73	0,00884	0,00698	0,17821	
74	0,00842	0,00632	0,24789	
75	0,00507	0,00348	0,07676	
76	0,00374	0,00572	0,09675	
77	0,00989	0,00512	0,15768	
78	0,00324	0,00476	2,64294	
79	0,00608	0,00778	0,15765	
80	0,00311	0,00388	0,14286	
81	0,01054	0,01073	0,40873	
82	0,00352	0,00281	0,11923	
83	0,00544	0,00418	0,18335	
84	0,01128	0,00612	0,27874	
86	0,00499	0,00112	0,42897	
87	0,00568	0,00429	0,15758	0,3332
88	0,00856	0,00591	0,15727	
89	0,00546		0,46186	
90	0,00199	0,00361	0,15639	
91	0,00315	0,00052	0,13796	
92	0,01169	0,01936		
93	0,00258	0,00087	0,10715	
94	0,00246	0,00207	0,08649	

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
95	0,00277	0,00155	0,49957	
96	0,01193	0,00899	1,52182	
97	0,0034	0,00296	0,08061	
98	0,00582	0,00708	0,35879	
99	0,00237	0,00256	0,37993	
100	0,02155	0,0297	0,43561	
101	0,00446	0,01163	0,79789	
102	0,02536	0,01484	0,58584	
103	0,00502	0,0082	0,35135	
104	0,00963	0,01291	0,33294	
105	0,00451	0,01065	0,16055	
108	0,02337		2,54651	
109	0,01921	0,01627	0,68878	
110	0,00591	0,01239	0,11551	
111	0,00766	0,00718		
112	0,01831	0,01171	1,17698	
113	0,01883	0,01083	0,35799	
114	0,01503	0,01044	0,50615	
115	0,00783	0,00446	0,21772	
116	1,79155	1,2309		
117	3,81396	2,30794	> 20,0 µM	

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
118	0,53042	0,388	4,87739	
119	1,5035	0,65543	> 20,0 uM	
120	0,03304	0,01566	0,31157	
121	0,03614	0,03716	0,29603	
122	0,10684	0,07602	0,70354	
123	0,01159	0,01009	0,29189	
124	0,0129	0,00879	0,29994	
125	0,02473	0,02022	0,44695	
126	0,01495	0,01178	0,4696	
127	0,01177	0,02567	0,3175	
128	0,00594	0,00695	0,26136	
129	0,01782	0,02561	0,29282	
130	0,01581	0,03293	0,63755	
131	0,01136	0,02444	0,38733	
132	0,00466	0,01225	0,71249	
133	0,01687	0,02975	0,49827	
134	0,01118	0,0189	0,49018	
135	0,02757	0,0484	11,06003	
136	0,04262	0,08657	12,29135	
137	0,03317	0,02548	1,56152	
138	0,01173		1,40104	

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC ₅₀ Péptido EZH2 v2 (μM)	IC ₅₀ Y641F (μM)	IC ₅₀ WSU prolif (μM)	IC ₅₀ WSU ELISA (μM)
139	0,00707	0,00503	0,30711	
140	0,00369	0,00454	0,37804	
141	0,00151	0,00195	0,07815	0,05978
142	1,20523	0,88814	13,37514	
143	0,00319	0,01274	0,174	
144	0,00806	0,00791	0,9863	
145	0,00139	0,00553	0,44891	
146	0,01633	0,01575	1,45675	
147	0,00344	0,00794	0,19934	
148	0,01171	0,02295	0,18403	
149	0,04316	0,07359	0,63041	
150	0,01596	0,0559	1,46316	
151	0,03901	0,03888		
152	0,01101	0,02114	0,4062	
153	0,00437	0,00603	0,29683	
154	0,02378	0,02848		
155	0,01732	0,01753	1,23055	
156	0,00357	0,00814	0,1114	
158	0,0043	0,00509	0,27572	
159	0,01524	0,01214	1,74831	
160	0,01211	0,01466		

ES 2 589 555 T3

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (µM)	IC ₅₀ Y641F (µM)	IC ₅₀ WSU prolif (µM)	IC ₅₀ WSU ELISA (µM)
161	0,00438	0,00471		
162	0,00574	0,00679		
163	0,00981	0,00995	4,04577	
164	0,01324	0,00514	0,5309	
165	0,01133	0,00498	0,54719	
166	0,04563	0,01346	0,80396	
167	0,02564	0,00796	0,24542	
168	0,00995		0,59705	
169	0,01238	0,00274	3,26552	
170	0,00579	0,00163	0,41075	
171	0,00397	0,00076	0,3574	0,35597
172	0,00926	0,00421		
173	0,01293	0,00928	0,62489	
174	0,0067	0,00289	0,38381	
175	0,01195	0,00955	0,28812	
176	0,01339	0,01035	0,37475	
177	> 10,0 uM	3,28759	8,1459	
178	0,01447	0,00507		
179	0,24404	0,18351		> 25,0 uM
180	0,00994	0,00807		
181	0,00512	0,00223		

Compuesto N°.	IC50 Péptido EZH2 v2 (μM)	IC ₅₀ Y641F (μM)	IC ₅₀ WSU prolif (μM)	IC ₅₀ WSU ELISA (μM)
182	0,00666	0,00569		
183	0,00466	0,00387		1,52598
184	0,00092			0,57596
185	0,00338	0,00374		0,41458
186	0,00984			0,52611
188	0,01121			0,52668
189	0,00164	0,00182		0,1809
190	0,01559			0,53272
191	0,00384	0,00282		0,37332
192	0,00322			0,34642
193	0,00675	0,0082		0,34313
194	0,00462	0,00536		0,64562

Ejemplo 199: Derivación de la Concentración Citotóxica más Baja (LCC)

Está bien establecido que la proliferación celular prosigue a través de la división celular que da como resultado una duplicación del número de células después de la división, en relación con el número de células antes de la división. Bajo un conjunto fijo de condiciones ambientales (p. ej., el pH, la fuerza iónica, la temperatura, la densidad celular, el contenido medio de proteínas y factores de crecimiento, y las células similares) proliferarán por duplicación consecutiva (es decir, división) de acuerdo con la siguiente ecuación, siempre que estén disponibles suficientes nutrientes y otros factores requeridos.

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (\text{A.1})$$

en donde N_t es el número de células en un momento (t) después de la iniciación del período de observación, N_0 es el número de células al inicio del período de observación, t es el tiempo después del inicio del período de observación y t_D es el intervalo de tiempo requerido para la duplicación celular, también conocido como el tiempo de duplicación. La Ecuación A.1 se puede convertir en la forma más conveniente de una ecuación exponencial de base e, aprovechando la igualdad, $0,693 = \ln(2)$.

$$N_t = N_0 e^{\frac{0.693t}{t_D}} \quad (\text{A.2})$$

La constante para la proliferación celular (k_p) está inversamente relacionada con el tiempo de duplicación de la siguiente manera.

$$k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad (\text{A.3})$$

5 La combinación de las ecuaciones A.2 y A.3 proporciona

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A.4})$$

Por lo tanto, de acuerdo con la ecuación A.4 se espera que el número de células aumente exponencialmente con el tiempo (Figura 1 A) durante el período inicial de crecimiento de las células, al que se alude como crecimiento en fase log. Ecuaciones exponenciales tales como la ecuación A.4 se pueden linealizar tomando el logaritmo natural de cada lado.

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A.5})$$

Así, se espera que una gráfica de $\ln(N_t)$ como una función del tiempo proporcione una línea recta ascendente con una pendiente igual a k_p y la intersección y igual a $\ln(N_0)$, tal como se ilustra en la figura 1 B.

15 Los cambios en las condiciones ambientales pueden resultar en un cambio en la tasa de proliferación celular que es cuantificable como los cambios en la tasa de proliferación constante k_p . Entre las condiciones que pueden resultar en un cambio en la tasa de proliferación se encuentra la introducción en el sistema de un compuesto antiproliferativo en el inicio del período de observación (es decir, en $t = 0$). Cuando un compuesto antiproliferativo tiene un impacto inmediato sobre la proliferación celular, se espera que las gráficas de $\ln(N_t)$ como una función del tiempo seguirán siendo lineales en todas las concentraciones de compuestos, con valores decrecientes de k_p en concentraciones crecientes de compuesto.

25 En función de la base mecanicista de la acción antiproliferativa, algunos compuestos no pueden efectuar de inmediato un cambio en la tasa de proliferación. En lugar de ello, puede haber un periodo de latencia antes de que se realicen los efectos del compuesto. En tales casos, una gráfica de $\ln(N_t)$ como una función del tiempo aparecerá bifásica, y un instante en el que comienza el impacto del compuesto puede ser identificado como el punto de corte entre las fases (Figura 2). Independientemente de si el impacto de un compuesto sobre la proliferación es inmediato o comienza después de un período de latencia, la constante de velocidad para la proliferación en cada concentración de compuesto se define mejor por la pendiente del $\ln(N_t)$ frente a la curva de tiempo desde el instante en el que comienza el impacto del compuesto al final del período de observación del experimento.

30 Un compuesto se aplica a las células en crecimiento puede afectar a la proliferación observada en una de dos formas generales: mediante la inhibición de la división celular (citostasis) o por la muerte de células (citotoxicidad). Si un compuesto es citostático, el aumento de la concentración de compuesto reducirá el valor de k_p hasta que no haya más división celular. En este punto, la tasa de crecimiento de las células y, por lo tanto, el valor de k_p , será cero. Si, por otra parte, el compuesto es citotóxico, entonces el valor de k_p se compone de dos constantes de velocidad: una constante de velocidad para el crecimiento celular continuo en presencia del compuesto (k_g) y una constante de velocidad para la muerte celular por el compuesto (k_d). La constante de velocidad global para la proliferación en una concentración fija de compuesto será, pues, la diferencia entre los valores absolutos de estas constantes de velocidad opuestas.

$$k_p = |k_g| - |k_d| \quad (\text{A.6})$$

En concentraciones de los productos para los cuales la tasa de crecimiento de las células es superior a la de la muerte celular, el valor de k_p tendrá un valor positivo (es decir, $k_p > 0$). A concentraciones de compuestos para los que la tasa de crecimiento celular es menor que la de la muerte celular, el valor de k_p tendrá un valor negativo (es decir, $k_p < 0$) y el número de células disminuirá con el tiempo, indicativa de una fuerte citotoxicidad. Cuando k_g coincide exactamente k_d , entonces la constante de la tasa de proliferación global k_p tendrá un valor de cero. Así, se puede definir la concentración citotóxica más baja (LCC) como la concentración de compuesto que da como resultado un valor de k_p igual a cero, ya que cualquier concentración mayor que esto dará lugar a citotoxicidad claramente observable. A observar: a concentraciones por debajo de la LCC no es probable que se produzca la muerte celular, pero a una velocidad que es menor que la de la proliferación celular residual. El tratamiento aquí no está destinado a definir los detalles biológicos de acción compuesto. Más bien, el objetivo aquí es simplemente definir un parámetro práctico con el que cuantificar objetivamente la concentración del compuesto a la que la tasa de muerte celular supera el crecimiento de nuevas células. De hecho, la LCC representa un punto de ruptura o la concentración crítica por encima de la cual se observa una franca citotoxicidad, en lugar de una concentración citotóxica per se. En este sentido, la LCC puede ser vista de manera similar a otras métricas de punto de ruptura físicas, tales como la concentración micelar crítica (CMC), utilizada para definir la concentración de lípidos, de detergente o de otras especies de agentes tensioactivos por encima de la cual todas las moléculas se incorporan en estructuras micelares.

Tradicionalmente, el impacto de los compuestos antiproliferativos sobre el crecimiento celular ha sido más comúnmente cuantificado por el valor de IC_{50} , que se define como la concentración de compuesto que reduce la tasa de proliferación de las células a la mitad de la observada en ausencia de compuesto (es decir, para el vehículo o muestra de control de disolvente; Figura 2). La IC_{50} , sin embargo, no permite que el investigador diferencie entre los compuestos citostáticos y citotóxicos. La LCC, por el contrario, fácilmente permite hacer una diferenciación tal y cuantificar aún más la concentración a la que se produce la transición a un fuerte comportamiento citotóxico.

Si se limita la ventana del tiempo de observación entre el inicio del impacto (como se define anteriormente y en la Figura 2) y el final del experimento, los datos se ajustarán en general bien a una ecuación lineal cuando se representa como $\ln(N_t)$ como una función del tiempo (véase arriba). De ajustes de este tipo, el valor de k_p puede ser determinado en cada concentración de compuesto ensayado. Una representación renovada del valor de k_p como una función de la concentración de compuesto ($[I]$) tendrá la forma de una isoterma descendente, con un valor máximo en $[I] = 0$ de $k_{\max}$ (definido por el vehículo o muestra de control de disolvente) y un valor mínimo en la concentración del compuesto infinito de $k_{\min}$ (Figura 3).

$$k_p = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{[I]}{I_{\text{mid}}}} + k_{\min} \quad (\text{A.7})$$

en donde I_{mid} es la concentración de compuesto que produce un valor de k_p que está a medio camino entre los valores de $k_{\max}$ y $k_{\min}$ (obsérvese que el valor de I_{mid} no es el mismo que la IC_{50} , excepto en el caso de un compuesto completo y puramente citostático). Por lo tanto, ajustando los datos de la representación renovada a la ecuación A.7 se proporcionan estimaciones de $k_{\max}$, $k_{\min}$ y k_{mid} . Si un compuesto es citostático (según se define aquí), el valor de $k_{\min}$ no puede ser menor que cero. Para los compuestos citotóxicos, $k_{\min}$ será inferior a cero y el valor absoluto de $k_{\min}$ se relacionará directamente con la eficacia del compuesto para matar las células.

Los valores ajustados derivados de la ecuación A.7 también se pueden utilizar para determinar el valor de la LCC. Por definición, cuando $[I] = \text{LCC}$, $k_p = 0$. Por lo tanto, en estas condiciones, la ecuación A.7 se convierte en

$$0 = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{LCC}{I_{\text{mid}}}} + k_{\min} \quad (\text{A.8})$$

El reordenamiento algebraico de la ecuación A.8 proporciona una ecuación para la LCC.

$$LCC = I_{\text{mid}} \left[\left(\frac{k_{\max} - k_{\min}}{-k_{\min}} \right) - 1 \right] \quad (\text{A.9})$$

- 5 Este análisis es simple de implementar con el software de ajuste de curva no lineal y se puede aplicar durante ensayos celulares de la actividad del compuesto a lo largo del descubrimiento y del proceso de desarrollo de fármacos. De esta manera, la LCC puede proporcionar una valiosa métrica para la evaluación del compuesto SAR (relación estructura-actividad).

La Tabla 4 siguiente proporciona datos de LCC y de IC_{50} para determinados compuestos de la invención en las células WSU-DLCL2.

10

Tabla 4

Compuesto N°	LCC día 11 (uM)	IC50 (uM)
	WSU-DLCL2	WSU-DLCL2
1	0,68	0,087
2	1,79	0,082
13	0,707	0,018
17	3,32	0,0072
36	0,368	0,011
44	0,182	0,0093
59	3,15	0,026
65	0,122	0,0018
69	0,0811	0,0062
75	0,0559	0,00097

Compuesto N°	LCC día 11 (uM)	IC50 (uM)
	WSU-DLCL2	WSU-DLCL2
87	0,0597	0,0057
67	0,084	0,0028
76	0,165	0,0062
141	0,0153	0,0023

Ejemplo 200: Ensayos in vivo

Ratones

- 5 Ratones hembras Fox Chase SCID[®] (CB 17/ICR-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrl, Charles River Laboratories) o ratones inmunológicamente deficientes atímicos (Crl:NU(Ncr)-Foxn1^{nu}, Charles River Laboratories) eran de 8 semanas de edad y tenían un intervalo del peso corporal (BW) de 16,0 a 21,1 g el D1 del estudio. Los animales fueron alimentados ad libitum con agua (ósmosis inversa 1 ppm de Cl) y Diet Lab[®] modificado y irradiado NIH31 que consiste 18,0% de proteína bruta, 5,0% de grasa bruta y 5,0% de fibra bruta. Los animales fueron alojados en lechos Enrich-o'cobs[™] irradiados en microaisladores estáticas en un ciclo de luz de 12 horas a 20-22°C (68-72°F) y 40-60% de humedad. Todos los procedimientos se ajustan a las recomendaciones de la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio con respecto a la moderación, la cría, procedimientos quirúrgicos, la alimentación y la regulación de líquidos y atención veterinaria.

Cultivo de células tumorales

- 15 Líneas celulares de linfoma humanas se obtuvieron de diferentes fuentes (ATCC, DSMZ), p. ej., WSU-DLCL2 obtenida de DSMZ. Las líneas celulares se mantuvieron en Piedmont como cultivos en suspensión en medio RPMI-1640 que contenía 100 unidades/mL de sal de sodio de penicilina G, 100 g/mL de estreptomycin y 25 g/mL de gentamicina. El medio se suplementó con suero bovino fetal al 10% y glutamina 2 mM. Las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejidos en un incubador humidificado a 37°C, en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% de aire.

Implantación del Tumor In Vivo

- 20 Líneas celulares de linfoma humano, p. ej., las células WSU-DLCL2, se cosecharon durante la fase de crecimiento medio logarítmico y se volvieron a suspender en PBS con 50% Matrigel[™] (BD Biosciences). Cada uno de los ratones recibió 1 x 10⁷ células (0,2 mL de suspensión de células) por vía subcutánea en el flanco derecho. Los tumores se calibraron en dos dimensiones para controlar el crecimiento a medida que el volumen medio se aproximaba al intervalo de 80-120 mm³ deseado. El tamaño del tumor, en mm³, se calculó a partir de:

$$\text{Volumen del Tumor} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

en donde w = anchura y l = longitud, en mm, del tumor. El peso del tumor se puede estimar con la suposición de que 1 mg es equivalente a 1 mm^3 del volumen del tumor. Después de 10-30 días los ratones con tumores de 108 a 126 mm^3 se clasificaron en grupos de tratamiento con volúmenes tumorales medios de 117-119 mm^3 .

Artículos de Ensayo

- 5 Los compuestos de ensayo se almacenaron a temperatura ambiente y protegidos de la luz. En cada día de tratamiento, formulaciones de compuestos recientes (por ejemplo, la formulación del Compuesto 44 sal tri-HCl o compuesto 87 sal tri-HCl), se prepararon mediante la suspensión de los polvos en carboximetilcelulosa sódica al 0,5% (NaCMC) y Tween © 80 al 0,1% en agua desionizada. El compuesto 141 (base libre) se disolvió en solución salina estéril y el pH se ajustó a 4,5 con HCl reciente cada día. Los vehículos, NaCMC al 0,5% y Tween® 80 al 0,1% en agua desionizada o solución salina estéril de pH 4,5 se utilizaron para el tratamiento de los grupos de control en los mismos programas. Las formulaciones se almacenaron alejados de la luz a 4°C antes de su administración. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de a los que se alude y probados en este experimento estaban en sus formas de sales específicas mencionadas en este párrafo.

Plan de tratamiento

- 15 Los ratones fueron tratados con dosis de compuestos que oscilan entre 12,5 - 600 mg/kg y a programas de TID (tres veces al día cada 8 h), BID (2 veces al día cada 12 h) o QD (una vez al día) de diferentes cantidades de días por sonda oral (Compuesto 44 u 87) o inyecciones a través de la vía intraperitoneal (Compuesto 141). Cada una de las dosis fue suministrada en un volumen de 0,2 mL/20 g de ratón (10 mL/kg) y se ajustó para el último peso registrado de los animales individuales. La duración máxima de tratamiento fue de 28 días.
- 20 Análisis del Volumen del Tumor Medio (MTV) e Inhibición del Crecimiento Tumoral (TGI)

La eficacia del tratamiento se determinó en el último día de tratamiento. MTV(n), el volumen medio del tumor para el número de animales, n, evaluable el último día, se determinó para cada uno de los grupos. El porcentaje de inhibición del crecimiento del tumor (% de TGI) se puede definir de varias maneras. En primer lugar, la diferencia entre el MTV(n) del grupo de control designado y el MTV(n) del grupo tratado con fármacos se expresa como un porcentaje de la MTV(n) del grupo de control:

$$\%TGI = \left(\frac{MTV(n)_{control} - MTV(n)_{tratado}}{MTV(n)_{control}} \right) \times 100$$

Otra forma de calcular el % de TG1 es teniendo en cuenta el cambio del tamaño del tumor en el día 1 al día n, siendo n el último día de tratamiento.

$$\%TGI = \left(\frac{\Delta MTV_{control} - \Delta MTV_{tratado}}{\Delta MTV_{control}} \right) \times 100$$

$$\Delta MTV_{control} = MTV(n)_{control} - MTV(1)_{control}$$

$$\Delta MTV_{tratado} = MTV(n)_{tratado} - MTV(1)_{tratado}$$

- 30 Toxicidad

Los animales se pesaron diariamente los días 1-5, y luego dos veces por semana hasta la compleción del estudio. Los ratones fueron examinados con frecuencia para detectar signos evidentes de cualquier efecto secundario adverso relacionado con el tratamiento, que fueron documentados. Una toxicidad aceptable para la dosis máxima tolerada (MTD) se definió como una pérdida significativa del BW del grupo de menos de 20% durante el ensayo, y no más de 10% de la mortalidad debido a las muertes TR. Una muerte debía ser clasificada como TR si era atribuible a los efectos secundarios del tratamiento como lo demuestran los signos clínicos y/o la necropsia, o por causas desconocidas durante el periodo de dosificación. Una muerte debía ser clasificada como NTR si había evidencia de que la muerte no estaba relacionada con los efectos secundarios del tratamiento. Las muertes NTR durante el intervalo de dosificación normalmente se clasifican como NTRa (debido a un accidente o un error humano) o NTRm (debido a la diseminación del tumor confirmada por necropsia por la invasión y/o metástasis). Los animales tratados por vía oral que mueren por causas desconocidas durante el periodo de dosificación se pueden clasificar como NTRu cuando el desempeño del grupo no es compatible con una clasificación TR y la necropsia, para descartar un error de dosificación, no es factible.

Muestreo

Los días 7 ó 28 durante los estudios los ratones fueron muestreados de una manera pre-especificada para evaluar la inhibición de destino en los tumores. Los tumores fueron recogidos de los ratones especificados bajo condiciones libres de RNAsa y biseccionados. Tejido tumoral congelado de cada uno de los animales se congeló rápidamente en N₂ líquido y se pulverizó con un mortero y mano de mortero.

Análisis Estadísticos y Gráficos

Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con Prism 3.03 (GraphPad) para Windows. Para probar la significación estadística entre los grupos control y tratado a lo largo de todo el curso del tiempo de tratamiento se empleó un test ANOVA de medidas repetidas, seguido de post-test de Dunnett de comparación múltiple o un test ANOVA de 2 vías. Informes de Prism resultan como no significativos (ns) a $P > 0,05$, significativos (simbolizados por "**") a $0,01 < P < 0,05$, muy significativo ("****") a $0,001 < P < 0,01$ y extremadamente significativa ("****") a $P < 0,001$.

Extracción de Histona

Para el aislamiento de las histonas, 60-90 mg de tejido tumoral se homogeneizó en 1,5 mL de tampón de extracción nuclear (Tris-HCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, KCl 25 mM, Triton X- 100 al 1%, 8,6% de sacarosa, más un comprimido de inhibidor de proteasa Roche 1836145) y se incubó en hielo durante 5 minutos. Los núcleos se recogieron por centrifugación a 600 g durante 5 minutos a 4°C y se lavaron una vez en PBS. Se separó el sobrenadante y las histonas se extrajeron durante una hora, con agitación vorticial cada 15 minutos, con ácido sulfúrico 0,4 N frío. Los extractos se clarificaron por centrifugación a 10000 g durante 10 minutos a 4°C y se transfirieron a un tubo de microcentrifuga reciente que contenía un volumen 10x de acetona enfriada con hielo. Las histonas precipitaron a -20°C durante 2 horas-durante la noche, se sedimentaron por centrifugación a 10000 g durante 10 minutos y se resuspendieron en agua.

ELISA

Las histonas se prepararon en concentraciones equivalentes en tampón de recubrimiento (PBS + BSA al 0,05%), produciendo 0,5 ng/ul de la muestra, y 100 ul de muestra o patrón se añadieron por duplicado a 2 placas ELISA de 96 pocillos (Thermo Labsystems, Immulon 4HBX n° 3885). Las placas se sellaron y se incubaron durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se lavaron 3 veces con 300 ul/pocillo de PBST (PBS + Tween 20 al 0,05%; 10X PBST, KPL n° 51-14-02) en un lavador de placas Bio Tek. Las placas se bloquearon con 300 ul/pocillo de diluyentes (PBS + BSA al 2%+ Tween 20 al 0,05%), se incubaron a TA durante 2 horas, y se lavaron 3 veces con PBST. Todos los anticuerpos se diluyeron en diluyente. 100 ul/pocillo de anti-H3K27me3 (CST n° 9733, 50% de glicerol 1:1.000) o H3 anti-total (Abcam ab 1791, 50% de glicerol 1:10.000) se añadió a cada una de las placas. Las placas se incubaron durante 90 min a TA y se lavaron 3 veces con PBST. Se añadieron 100ul/pocillo de anti-Rb-IgG-HRP (Cell Signaling Technology, 7074) 1:2000 a la placa H3K27Me3 y 1:6000 a la placa de H3 y se incubaron durante 90 min a TA. Las placas se lavaron 4 veces con PBST. Para la detección, se añadieron 100 ul/pocillo de sustrato TMB (BioFX Laboratories, n°TMBS) y las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se detuvo con 100 ul/pocillo en H₂SO₄. La absorbancia a 450 nm se leyó en un lector de microplacas SpectaMax M5.

Resultados:

Estudio PD 7 días con el Compuesto 87

Con el fin de probar si el Compuesto 87 puede modular la marca de histona H3K27me3 en tumores in vivo, tumor de xenoinjerto WSU-DLCL2 de ratones portadores fueron tratados con el Compuesto 87 a 200 mg/kg BID o 400 mg/kg QD o vehículo (programa BID) durante 7 días. Había 4 animales por grupo. Los animales se sacrificaron 3 h después de la última dosis y el tumor fue preservado en un estado de congelación tal como se describió anteriormente. Después de la extracción de la histona las muestras se aplicaron a ensayos ELISA utilizando anticuerpos dirigidos contra el estado trimetilado de la histona H3K27 (H3K27me3) o H3 total de la histona. Basándose en estos datos se calculó la relación de H3K27 globalmente metilado a H3K27 total. La Figura 4 muestra las relaciones de metilación global media para todos los grupos tal como se mide por ELISA e indica la inhibición diana que oscila entre la aplicación de 62,5% (400 mg/kg QD x 7) y 37,5% (200 mg/kg BID x 7) en comparación con vehículo.

Estudio de eficacia de 28 días con el Compuesto 141 en modelo de xenoinjerto WSU-DLCL2

Con el fin de probar si el Compuesto 141 podría inducir una inhibición del crecimiento tumoral in vivo ratones portadores de xenoinjerto de tumor WSU-DLCL2 fueron tratados con el Compuesto 141 en 12,5, 25 o 50 mg/kg QD durante 28 días mediante inyección intraperitoneal. El volumen del tumor y los pesos corporales se determinaron dos veces por semana. El compuesto 141 fue bien tolerado en todas las dosis con una mínima pérdida de peso corporal. Una cohorte paralela de los ratones (n = 4 por grupo) fue tratada en las mismas dosis durante 7 días, y los ratones fueron sacrificados el día 7, 3 h después de la última dosis para la toma de muestras del tumor y la evaluación de la inhibición de destino. La Figura 5 muestra el resultado de la medición ELISA de metilación global del H3K27me3 normalizado a H3 total. Puede observarse una inhibición dependiente de la dosis diana que van de 39% al 67% en comparación con el vehículo.

La Figura 6 muestra el crecimiento del tumor durante el transcurso de tratamiento de 28 días para los grupos tratados con vehículo o con Compuesto 141.

Se pudo observar un efecto de la administración del vehículo dada por vía intraperitoneal, ya que el crecimiento del tumor fue más lenta en el grupo de vehículo frente al grupo no tratado. Sólo el grupo de dosis más alta del Compuesto 141 (50 mg/kg QD x 28) mostró una inhibición del crecimiento tumoral en comparación con el grupo de vehículo (33% calculado a partir del día 1, 43% calculado a partir del día 7). El crecimiento del tumor no fue estadísticamente significativo en comparación con vehículo cuando se utiliza un ANOVA de medidas repetidas seguido por post-test de Dunnett, pero el tamaño del tumor terminal era significativamente menor en el grupo de 50 mg/kg DQ en comparación con el vehículo (ANOVA de 2 vías, después de la prueba de Bonferroni, p <0,0001).

Estudio de eficacia con dosis crecientes de Compuesto 44 en modelo de xenoinjerto de WSU-DLCL2

Con el fin de probar si el compuesto 44 podría inducir un efecto anti-tumor in vivo, ratones portadores de xenoinjerto de tumor WSU-DLCL2 fueron tratados con el Compuesto 44 a 37,5, 75 o 150 mg/kg TID durante 28 días. Había 12 ratones por grupo para el brazo de la eficacia del experimento. Una cohorte paralela se dosificó durante 7 días a las mismas dosis y programas para la evaluación de la inhibición diana después de 7 días (n = 6 por grupo). La Figura 7 muestra el crecimiento del tumor durante el transcurso de tratamiento de 28 días para el vehículo y compuesto 44 grupos tratados. Se pudo observar una clara inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis. Sólo el grupo de dosis más alta fue estadísticamente significativo del vehículo a través de medidas repetidas de ANOVA y post test de Dunnett. La inhibición del crecimiento del tumor para el grupo de dosis más alta fue 58% (el día 1) o 73% (el día 7) en comparación con vehículo.

Las histonas se extrajeron de tumores recogidos después de 7 días de dosificación (cohorte PD paralela) y al final del estudio en el día 28 para la cohorte de eficacia (3h después de la última dosis para ambas cohortes). La Figura 8 muestra que la marca de H3K27me3 metilo se modula con el tratamiento en cuestión dependiente de la dosis y que no es estadísticamente significativa una inhibición diana mejor el día 28 en comparación con el día 7 para el grupo de dosis más alta (150 mg/kg TID).

Estudio de eficacia con el Compuesto 44 en diferentes programas de dosis

Para evaluar si el Compuesto 44 daría lugar a la inhibición del crecimiento tumoral en otros programas de dosificación que no fuese TID, se realizó un estudio de eficacia de xenoinjerto WSU-DLCL2 en que programas de TID, BID y QD se compararon entre sí. Había 12 animales por grupo, y los ratones fueron tratados durante 28 días. La Figura 9 muestra el crecimiento del tumor durante el transcurso de tratamiento de 28 días para el vehículo y grupos tratados con Compuesto 44. La inhibición del crecimiento tumoral podría lograrse en todas las dosis y los horarios (Tabla 5 que figura a continuación: Resumen de las inhibiciones del crecimiento tumoral inducidas por diferentes programas de dosificación del Compuesto 44 en xenoinjertos de WSU-DLXC2). Mientras que sólo 1 a 50 mg/kg tres veces al día y 225 mg/kg BID fueron estadísticamente significativos del vehículo a través de medidas repetidas ANOVA y post test de Dunnett todos los tamaños de los tumores terminales en el Compuesto 44 grupos tratados eran estadísticamente diferentes de vehículo por ANOVA de 2 vías y post-test de Bonferroni ($p < 0,0001$).

Tabla 5

Grupo	% TGI desde el día 1	% TGI desde el día 7
150 mg/kg TID	73	86
225 mg/kg BID	71	80
300 mg/kg BID	57	67
600 mg/kg QD	58	70

El día 28 los ratones fueron sacrificados y los tumores se recogieron 3 h después de la última dosis para la evaluación de la inhibición diana. La Figura 10 muestra que el tratamiento con el Compuesto 44 indujo un grado similar de inhibición de destino para todas las dosis y horarios.

Ejemplo 201: Efecto anti-cáncer del Compuesto 44 en el modelo de xenoinjerto Karpas-422 de ratón de linfoma de células B grande difuso humano

Compuesto 44 (forma de sal HCl) se sometió a ensayo en cuanto a su actividad anti-cáncer en el modelo de xenoinjerto Karpas-422 de ratón, que es un modelo de xenoinjerto de linfoma de células B grande difuso humano. A menos que se especifique lo contrario, el Compuesto 44 al que se alude y sometido a ensayo en este experimento era su forma de sal de tri-HCl. 45 hembras de ratones CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj (Charles River Laboratories Japón) con tumores Karpas-422, cuyo volumen del tumor (TV) medio alcanzó aproximadamente 150 mm³ fueron seleccionados en base a sus TVs, y se dividieron al azar en cinco grupos. La administración oral del Compuesto 44 (80,5, 161, 322, y 644 mg/kg) o vehículo se inició el día 1. El Compuesto 44 se administró una vez al día el día 1 y el día 29 y dos veces al día todos los días desde el día 2 al día 28. El volumen de administración (0,1 mL/10 g de peso corporal) se calculó a partir del peso corporal antes de la administración. El TV y el peso corporal se midieron dos veces a la semana. El diseño de este experimento se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6 Esquema de Dosificación

Grupo	Nº de Animales	Tratamiento (dos veces al día)	Vía y Programas
1	9	Vehículo (Metil-Celulosa al 0,5%, Tween-80 al 0,1%)	PO; BID x 28 días
2	9	80,5 mg/kg de Compuesto 44 (sal HCl)	PO; BID x 28 días
3	9	161 mg/kg de Compuesto 44 (sal HCl)	PO; BID x 28 días

Grupo	Nº de Animales	Tratamiento (dos veces al día)	Vía y Programas
4	9	322 mg/kg de Compuesto 44 (sal HCl)	PO; BID x 28 días
5	9	644 mg/kg de Compuesto 44 (sal HCl)	PO; BID x 28 días

El TV se calcula a partir de mediciones del calibre por la fórmula para el volumen de un elipsoide alargado $(L \times W^2)/2$, en donde L y W son las respectivas mediciones de longitud y anchura ortogonal (mm).

5 Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar (SD). Las diferencias en el TV entre los grupos tratados con vehículo y tratados con compuesto 44 se analizaron mediante un análisis de medidas repetidas de la varianza (ANOVA) seguido del ensayo de comparación múltiple de tipo Dunnett. Un valor de $P < 0,05$ (dos caras) se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software Prism 5 versión 5.04 (GraphPad Software, Inc., CA, EE.UU.).

10 Durante el período de tratamiento, la dosis de 644 mg/kg dio como resultado la muerte de dos de cada nueve ratones. La dosis máxima tolerada se determinó como 322 mg/kg, dosis a la que no se registró mortalidad ni pérdida de peso corporal, en el estudio (Figura 11 y Tabla 7).

15 El Compuesto 44 mostró efectos antitumorales significativos contra un xenoinjerto KARPAS-422 de linfoma de células B grande difuso humano en todas las dosis el día 29 de una manera dependiente de la dosis (Figura 12). Se observó efecto de inhibición del crecimiento del tumor a 80,5 mg/kg. Se observaron regresiones del tumor a 161 y 322 mg/kg.

Tabla 7 Efecto del Compuesto 44 sobre la Mortalidad de Ratones

Tratamiento dos veces al día	Número de muertos/total
Vehículo	0/9
Comp. 44 (sal HCl) 80,5 mg/kg	0/9
Comp. 44 (sal HCl) 161 mg/kg	0/9
Comp. 44 (sal HCl) 322 mg/kg	0/9
Comp. 44 (sal HCl) 644 mg/kg	2/9

EQUIVALENTES

20 La invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o características esenciales de la misma. Las realizaciones anteriores han de ser, por lo tanto, consideradas en todos los aspectos ilustrativos más que limitantes de la invención descrita en esta memoria. El alcance de la invención viene indicado, por lo tanto, por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> EPIZYME, INC.

<120> COMPUESTOS DE BENCENO SUSTITUIDOS CON ARILO O HETEROARILO

<130> 41478-507N01EP

<140> 12719529,5

5 <150> 61/474,821

< 151> 13-04-2011

<150> 61/499,595

< 151> 21-06-2011

<160> 2

10 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1

< 211> 26

< 212> PRT

< 213> Secuencia Artificial

15 <220>

< 223> Polipéptido químicamente sintetizado

<220>

< 221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

< 222> (26)..(26)

20 < 223> en donde están conjugadas una biotina y una amida

<400> 1

Ala	Thr	Lys	Ala	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Pro	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Lys
1				5					10					15	
Lys	Pro	His	Arg	Tyr	Arg	Pro	Gly	Gly	Lys						
			20				25								

<210> 2

< 211> 26

25 < 212> PRT

< 213> Secuencia Artificial

<220>

< 223> Polipéptido químicamente sintetizado

<220>

5 < 221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

< 222> (7)..(7)

< 223> en donde la lisina está dimetilada

<220>

< 221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

10 < 222> (26)..(26)

< 223> en donde están conjugadas una biotina y una amida

<400> 2

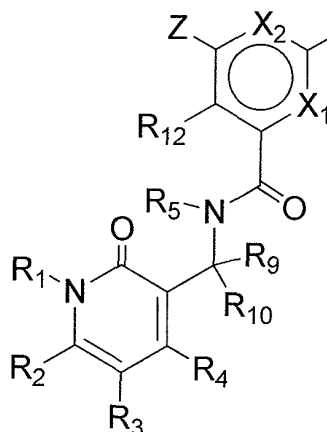
Ala	Thr	Lys	Ala	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Pro	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Lys
1				5					10					15	

Lys	Pro	His	Arg	Tyr	Arg	Pro	Gly	Gly	Lys
			20				25		

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



(I).

5 en donde,

X₁ es N o CR₁₁;

X₂ es N o CR₁₃;

Z es NR₇R₈, OR₇, S(O)_nR₇, o CR₇R₈R₁₄, en que n es 0, 1 o 2;

10 cada uno de R₁, R₅, R₉ y R₁₀, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

15 cada uno de R₂, R₃ y R₄, independientemente, es -Q₁-T₁, en que Q₁ es un enlace o enlazador de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano o R_{S1}, en el que R_{S1} es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y

20 R_{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

25 R₆ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂, en que Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b o R_{S2}, en que cada uno de R_a, R_b y R_c es independientemente H o R_{S3}, A⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de R_{S2} y R_{S3}, independientemente, es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3}, y el

30 anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₃ se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, OR_d, COOR_d, -S(O)₂R_d, -NR_dR_e y -C(O)NR_dR_e, siendo cada uno de R_d y R_e, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o cualesquiera dos -Q₂-T₂ vecinos, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

35 consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

40 heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

5 R_7 es $-Q_4-T_4$, en donde Q_4 es un enlace, enlazador alquilo C_1-C_4 o enlazador alqueno C_2-C_4 , estando cada enlazador opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_4 es H, halo, ciano, NR_fR_g , $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$ o R_{S4} , en que cada uno de R_f y R_g es, independientemente, H o R_{S5} , cada uno de R_{S4} y R_{S5} es, independientemente, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y cada uno de R_{S4} y R_{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$, en donde Q_5 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, o enlazador alquilo C_1-C_3 , siendo R_k H o alquilo C_1-C_6 , y T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $S(O)_qR_q$, en que q es 0, 1 o 2 y R_q es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_5 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_5-T_5$ es oxo; cada uno de R_8 , R_{11} , R_{12} y R_{13} , independientemente, es H, halo, hidroxilo, $COOH$, ciano, R_{S6} , OR_{S6} o $COOR_{S6}$, en que R_{S6} es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino o di-alquil C_1-C_6 -amino, y R_{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino y di-alquil C_1-C_6 -amino; o R_7 y R_8 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de C al que están unidos, forman cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C_3-C_8 formado por R_7 y R_8 está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$, en donde Q_6 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$ o enlazador alquilo C_1-C_3 , R_m es H o alquilo C_1-C_6 , y T_6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $S(O)_pR_p$, en que p es 0, 1 o 2 y R_p es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, y T_6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_6 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_6-T_6$ es oxo; y R_{14} está ausente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_6 es fenilo sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$; o R_6 es heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$; preferiblemente el heteroarilo de 5 ó 6 miembros es piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

45 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde T_2 es $-NR_aR_b$ o $-C(O)NR_aR_b$, en que cada uno de R_a y R_b , independientemente es H o alquilo C_1-C_6 , o R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomo adicional, estando el alquilo C_1-C_6 y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más $-Q_3-T_3$, y Q_2 es enlazador de alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

50 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$; o R_7 es heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$, preferiblemente R_7 es piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidro-2H-tiopirano, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

55 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde (i) uno o más $-Q_5-T_5$ son oxo; o (ii) T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; o (iii) cuando Q_5 es un enlace, T_5 es amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-

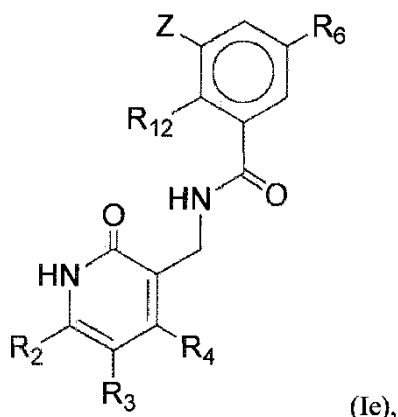
C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; o (iv) cuando Q₅ es CO, S(O)₂ o NHC(O), T₅ es alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; o (v) cuando Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃, T₅ es H, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o S(O)_qR_q.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde cada uno de R₁ y R₁₁ es H.

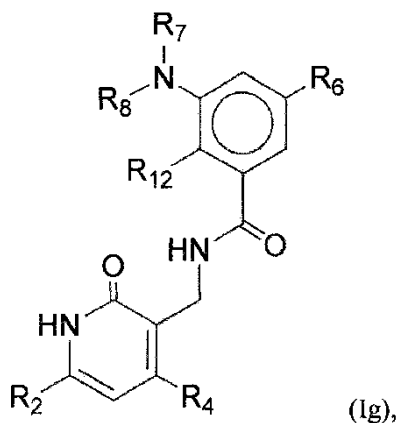
5 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde cada uno de R₂ y R₄, independientemente es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o arilo C₆-C₁₀, preferiblemente cada uno de R₂ y R₄ es metilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R₁₂ es H, metilo, etilo, etenilo o halo, R₈ es H, metilo o etilo, y R₁₃ es H o metilo.

10 9. El compuesto de cualquiera de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (Ie):



preferiblemente el compuesto es de Fórmula (Ig):



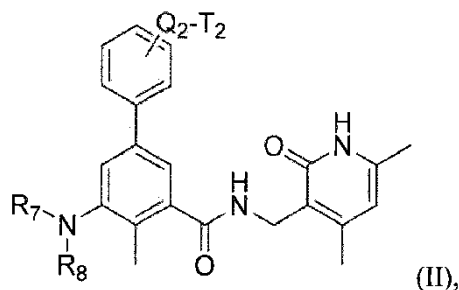
en donde R₂, R₄ y R₁₂ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆.

15 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9, en donde R₆ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno o más -Q₂-T₂, en donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, - (NR_aR_bR_c)⁺A⁻, - C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)₂R_a, o R_{S2}, en que cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S3}, cada uno de R_{S2} y R_{S3}, independientemente, es alquilo C₁-C₆, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros formado por R_a y R_b, está opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ y T₃ se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, OR_d, -S(O)₂R_d y -NR_dR_e, siendo

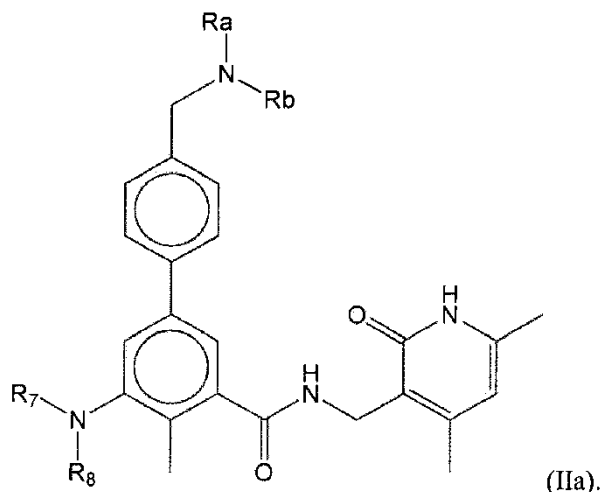
20

independientemente cada uno de R_d y R_e H o alquilo C_1-C_6 , o $-Q_3-T_3$ es oxo; o cualesquiera dos $-Q_2-T_2$ vecinos, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9, en donde el compuesto es de Fórmula (II):



en donde Q_2 es un enlace o enlazador metilo, T_2 es H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ o $-S(O)_2NR_aR_b$, R_7 es piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_5-T_5$ y R_8 es etilo, preferiblemente el compuesto es de Fórmula (IIa):

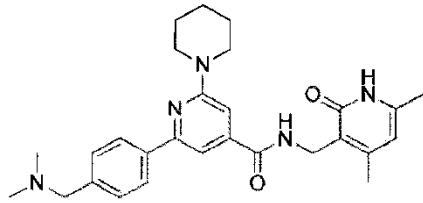
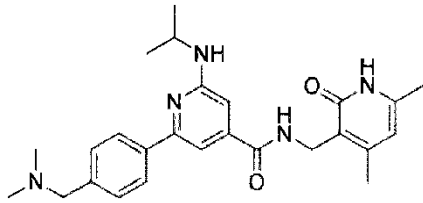
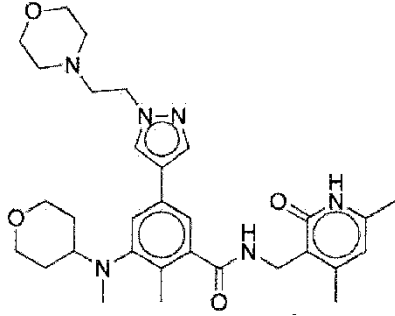
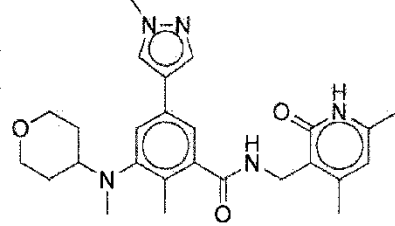


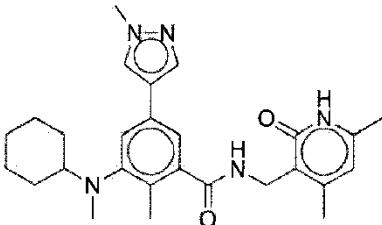
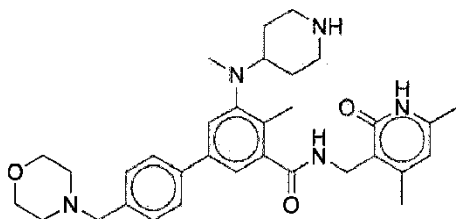
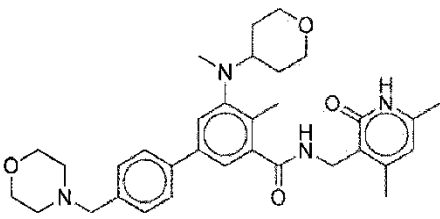
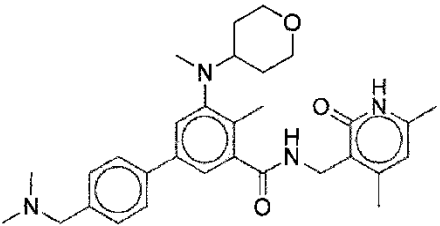
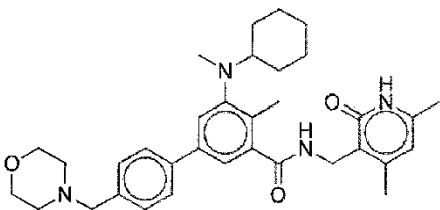
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 9 y 11, en donde (i) cada uno de R_a y R_b , independientemente es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, (ii) uno de R_a y R_b es H, o (iii) R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales al átomo de N y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, preferiblemente R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo o morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, y más preferiblemente R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman morfolinilo.

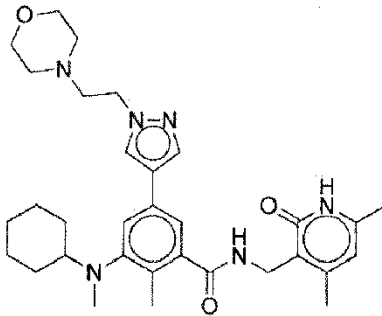
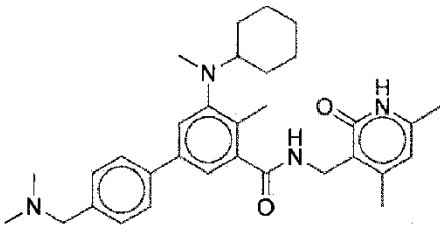
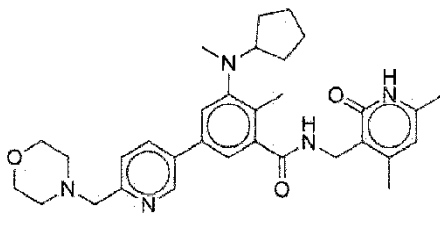
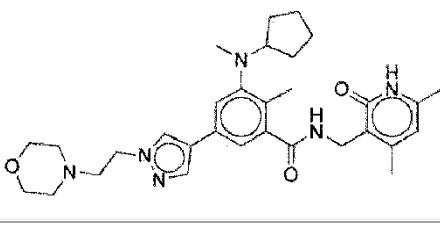
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

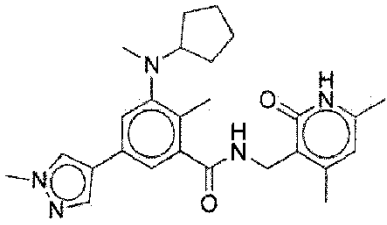
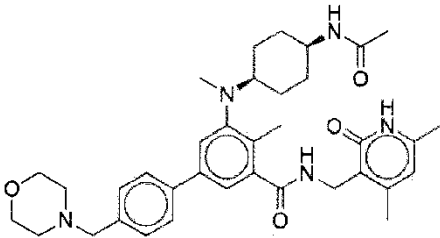
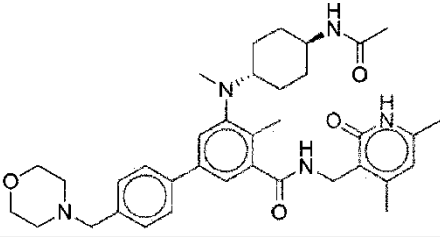
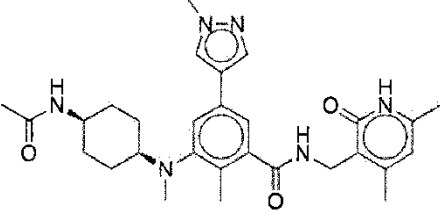
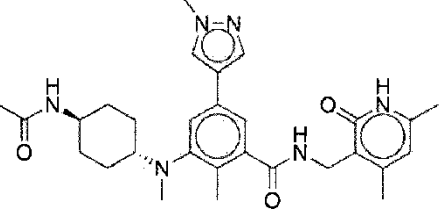
Compuesto Número	Estructura
1	

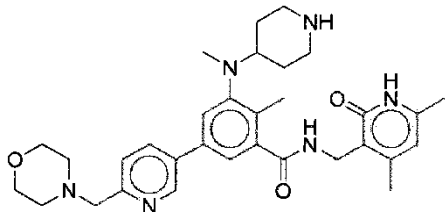
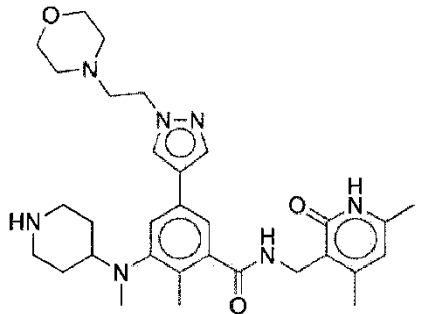
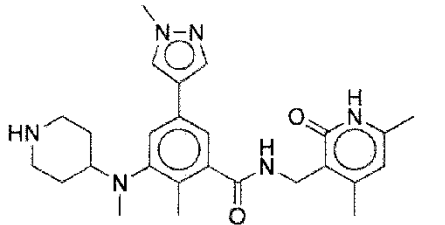
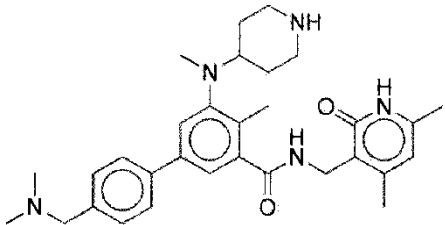
Compuesto Número	Estructura
2	
3	
4	
5	
6	

Compuesto Número	Estructura
	
7	
8	
9	
10	

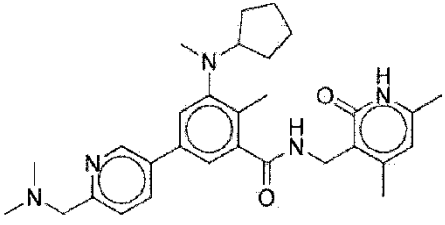
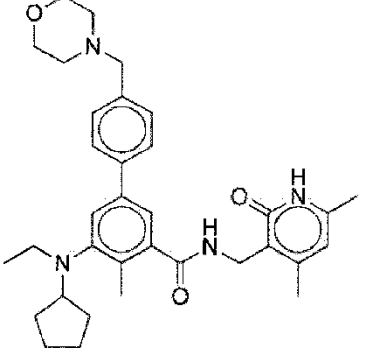
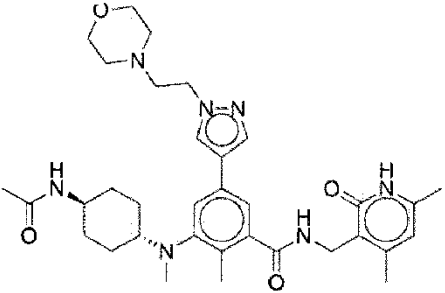
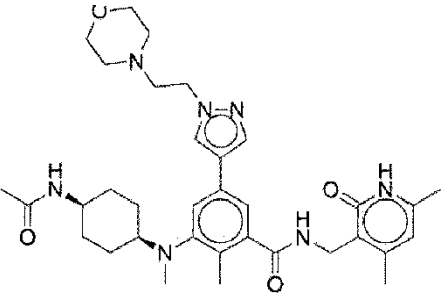
Compuesto Número	Estructura
	
11	
12	
13	
14	

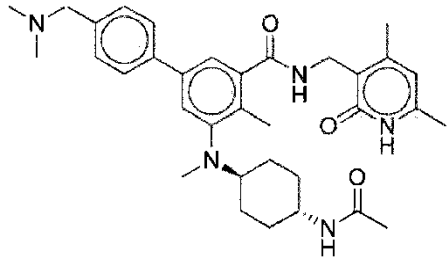
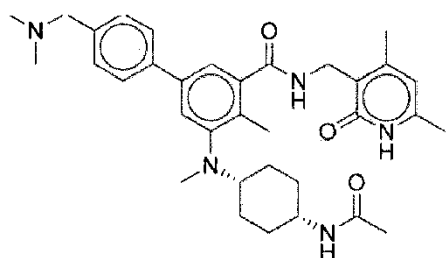
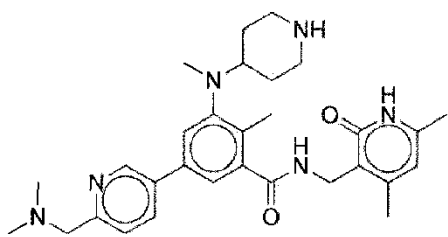
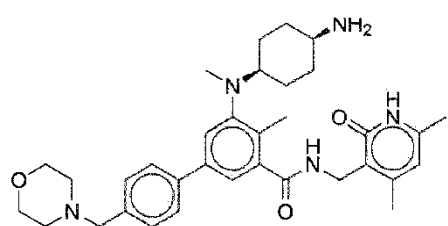
Compuesto Número	Estructura
15	
16	
17	
18	
19	

Compuesto Número	Estructura
	
20	
21	
22	
23	

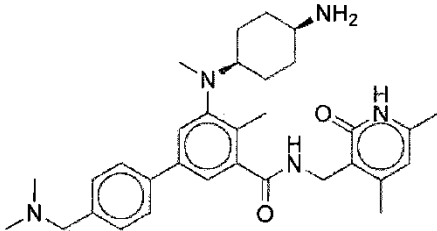
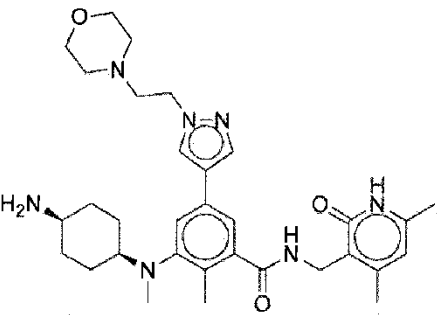
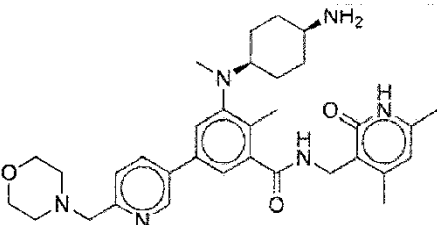
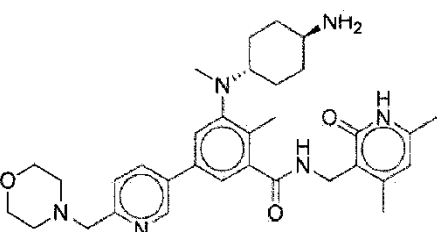
Compuesto Número	Estructura
24	
25	
26	
27	
28	

Compuesto Número	Estructura
29	
30	
31	
32	

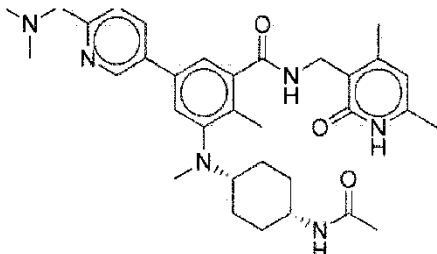
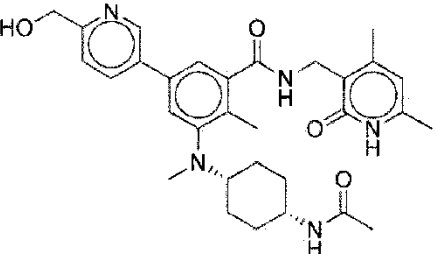
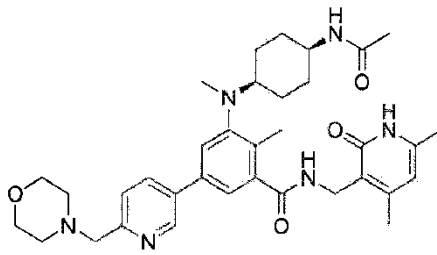
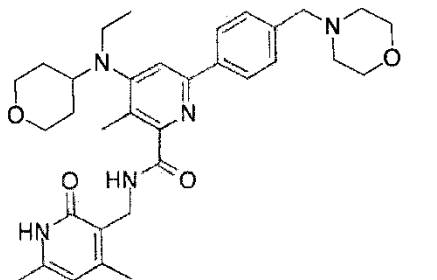
Compuesto Número	Estructura
35	
36	
37	
38	

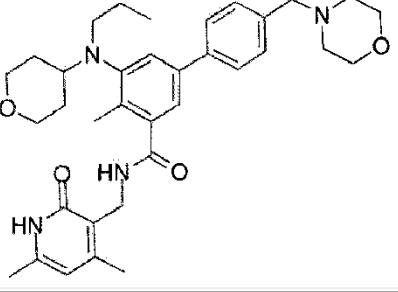
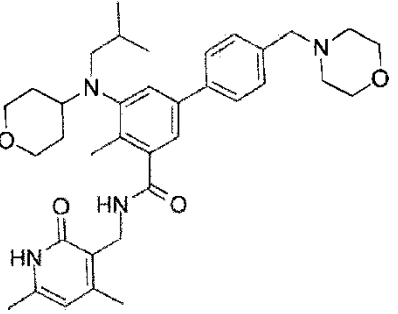
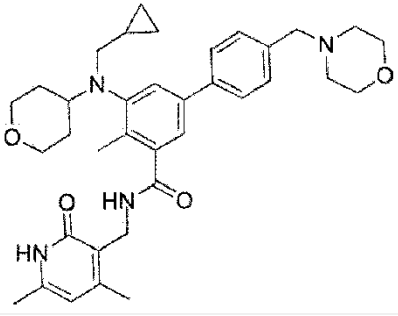
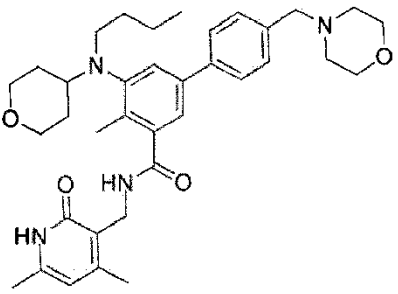
Compuesto Número	Estructura
39	
40	
41	
42	
43	

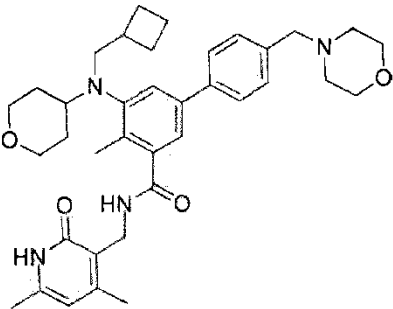
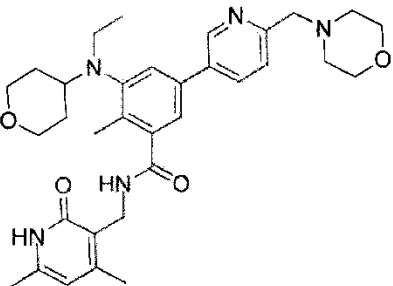
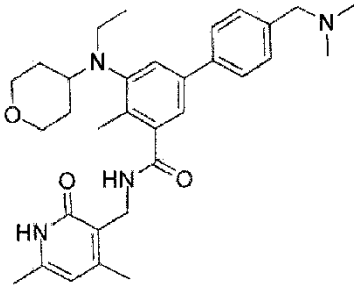
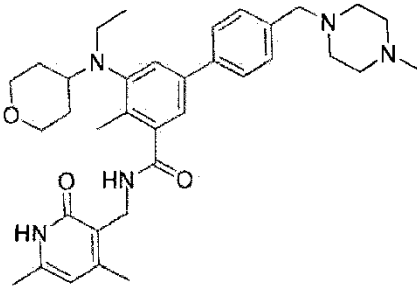
Compuesto Número	Estructura
44	
45	
46	
47	

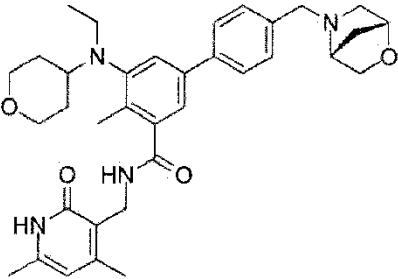
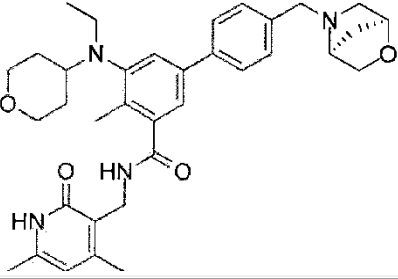
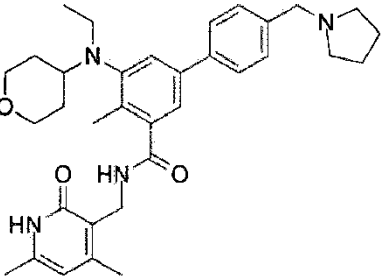
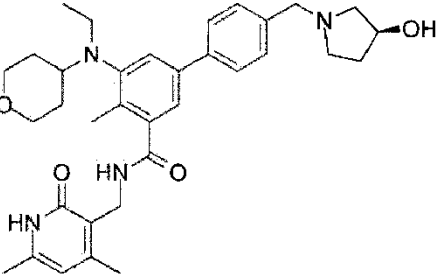
Compuesto Número	Estructura
	
48	
49	
50	
51	

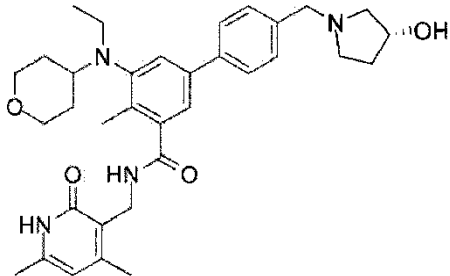
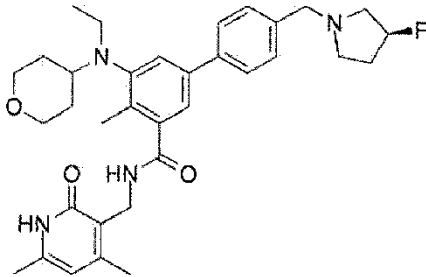
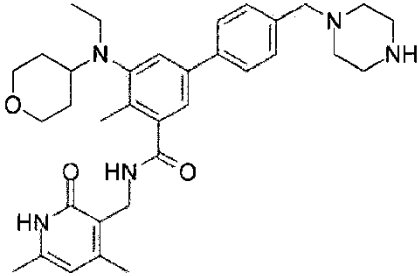
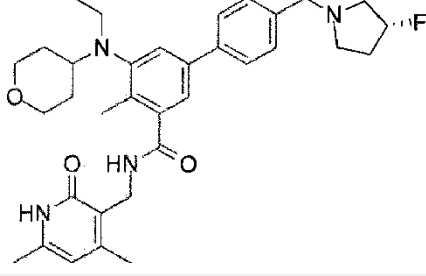
Compuesto Número	Estructura
52	
53	
54	
55	

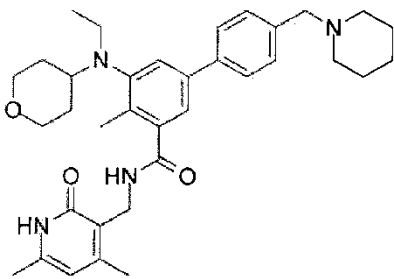
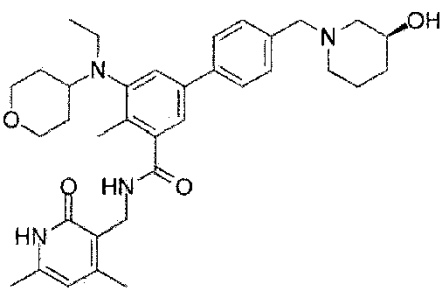
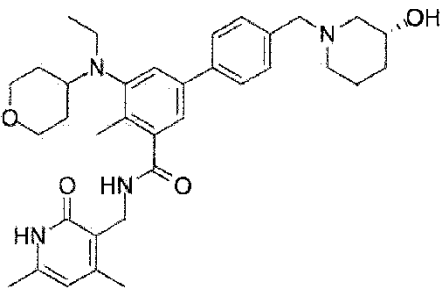
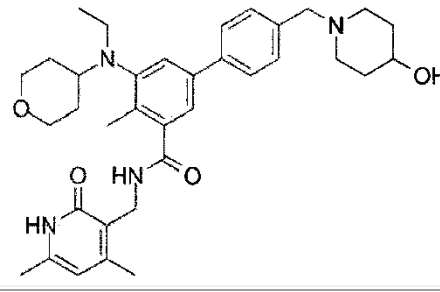
Compuesto Número	Estructura
	
56	
57	
58	
59	

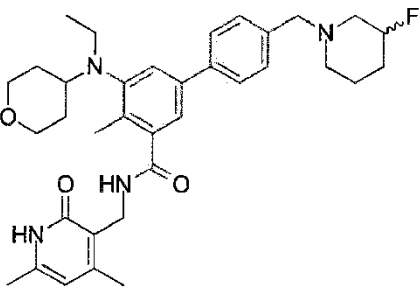
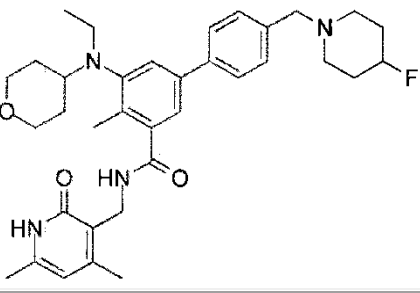
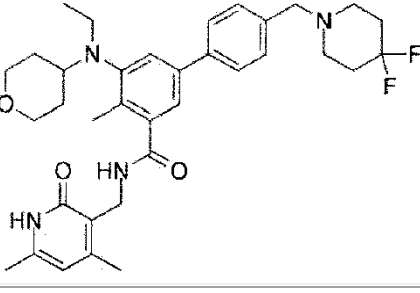
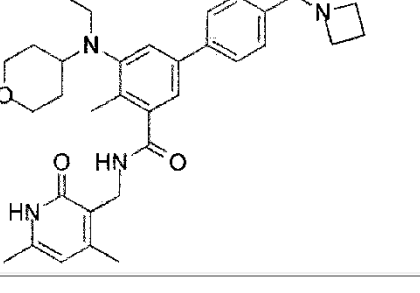
Compuesto Número	Estructura
	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a benzene ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring has a methyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The benzene ring has a methyl group at the 1-position and a methyl group at the 3-position. The morpholine ring is connected to the benzene ring via a methylene group.
60	 Chemical structure of compound 60, which is identical to the structure above.
61	 Chemical structure of compound 61, which is identical to the structure above.
62	 Chemical structure of compound 62, which is identical to the structure above.

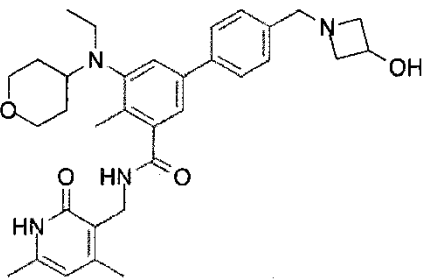
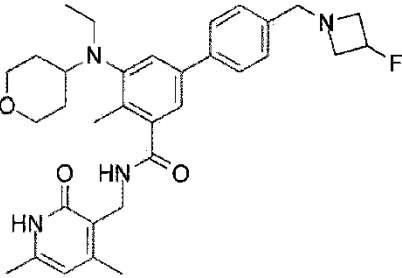
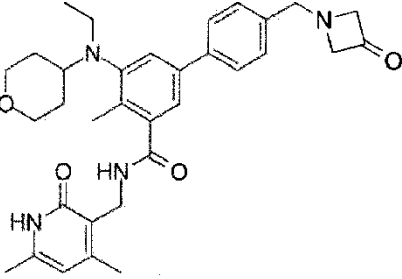
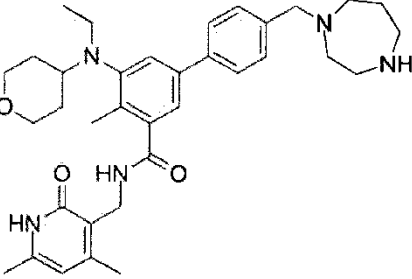
Compuesto Número	Estructura
63	
64	
65	
66	

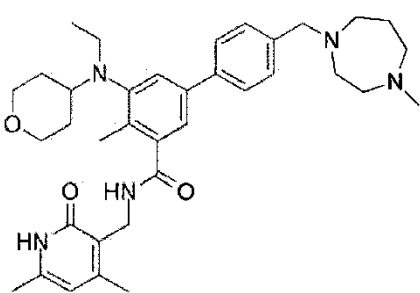
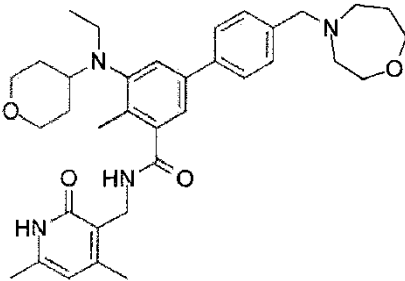
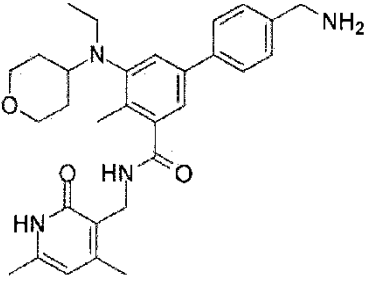
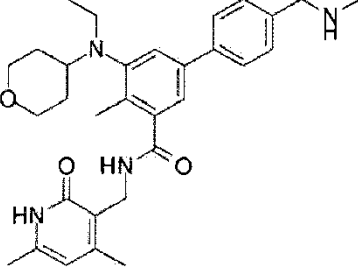
Compuesto Número	Estructura
67	
68	
69	
70	
71	

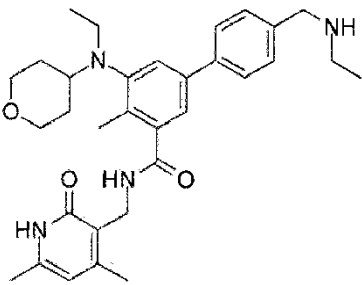
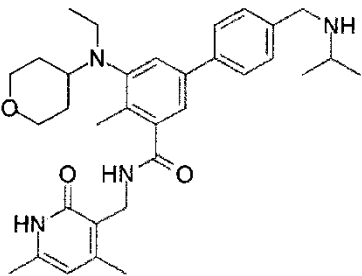
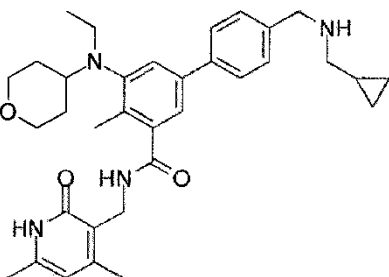
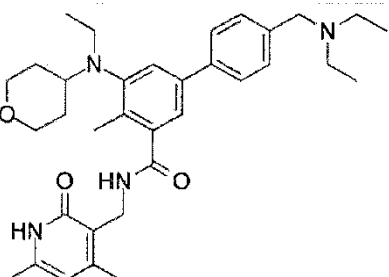
Compuesto Número	Estructura
	
72	
73	
74	
75	

Compuesto Número	Estructura
	
76	
77	
78	
79	

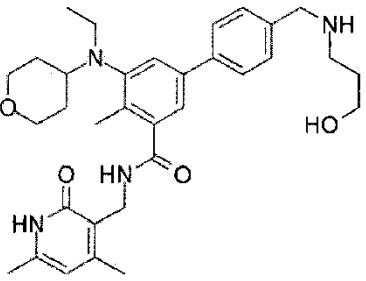
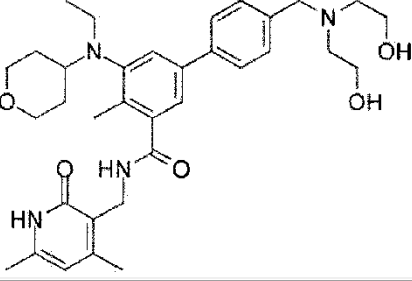
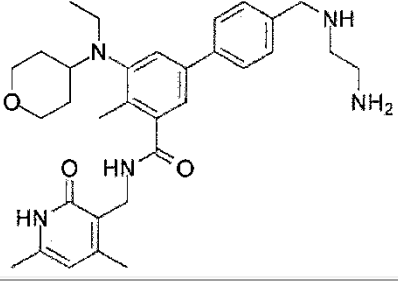
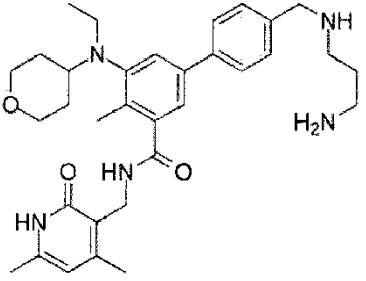
Compuesto Número	Estructura
	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a benzene ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring has a methyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The benzene ring has a methyl group at the 1-position and a methyl group at the 3-position. The pyridine ring has a methyl group at the 5-position and a methyl group at the 6-position.
80	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a benzene ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring has a methyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The benzene ring has a methyl group at the 1-position and a methyl group at the 3-position. The pyridine ring has a methyl group at the 5-position and a methyl group at the 6-position.
81	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a benzene ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring has a methyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The benzene ring has a methyl group at the 1-position and a methyl group at the 3-position. The pyridine ring has a methyl group at the 5-position and a methyl group at the 6-position.
82	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a benzene ring, which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring has a methyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The benzene ring has a methyl group at the 1-position and a methyl group at the 3-position. The pyridine ring has a methyl group at the 5-position and a methyl group at the 6-position.
83	

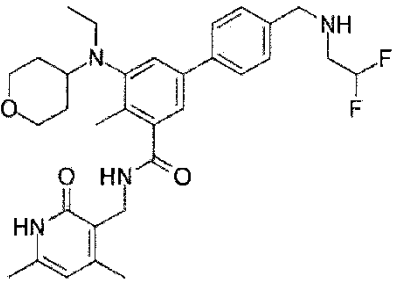
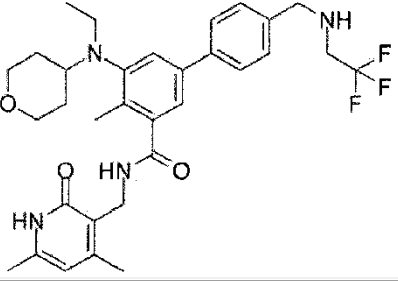
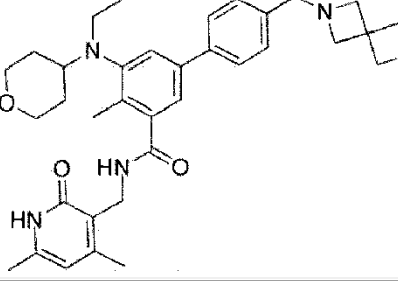
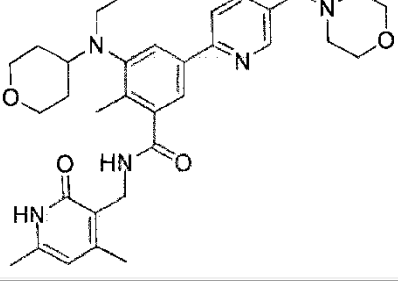
Compuesto Número	Estructura
	
84	
85	
86	
87	

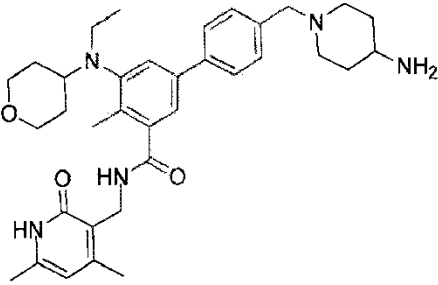
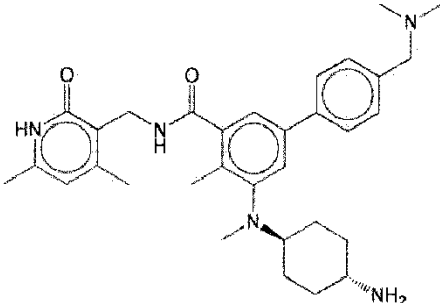
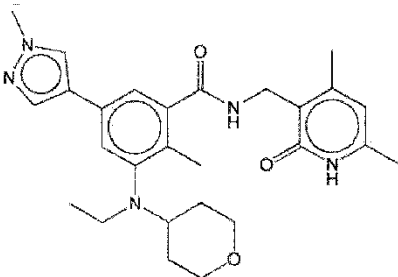
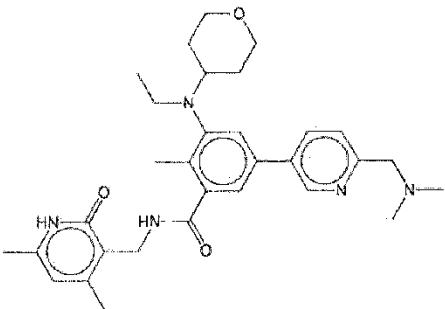
Compuesto Número	Estructura
	
88	
89	
90	
91	

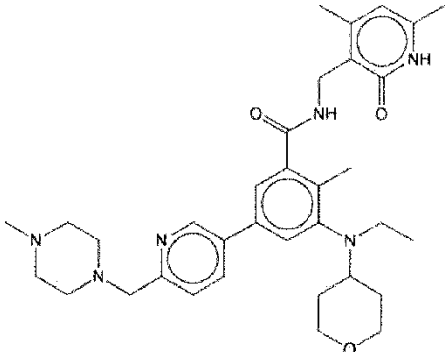
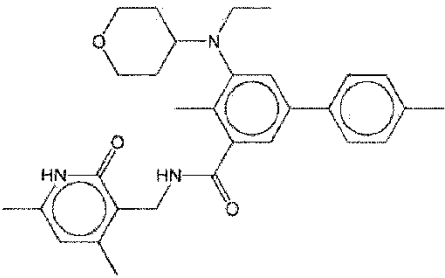
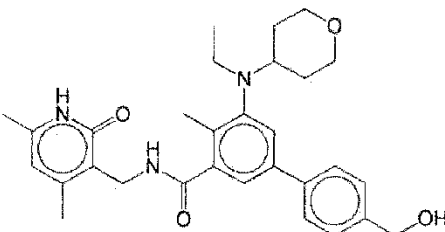
Compuesto Número	Estructura
	
92	
93	
94	
95	

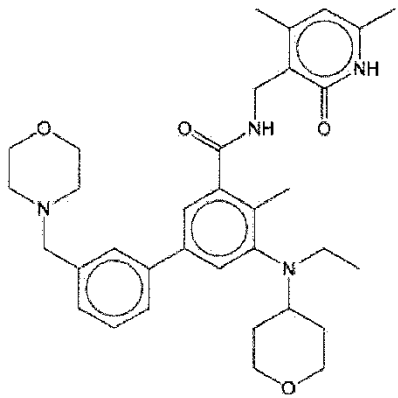
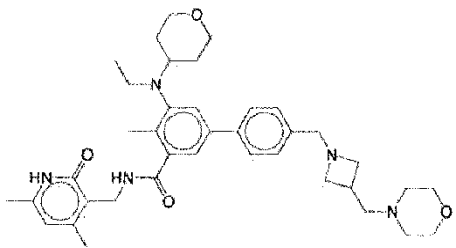
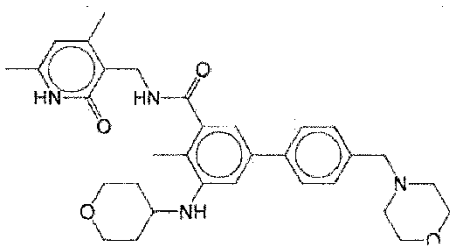
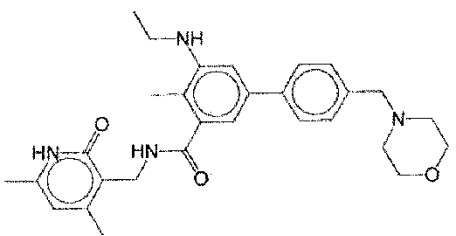
Compuesto Número	Estructura
96	
97	
98	
99	

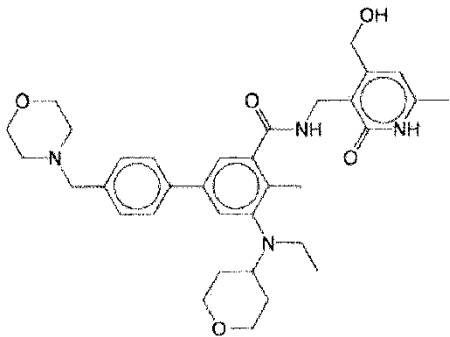
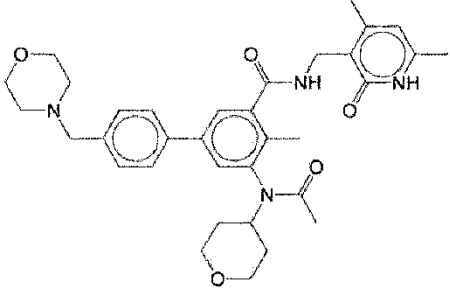
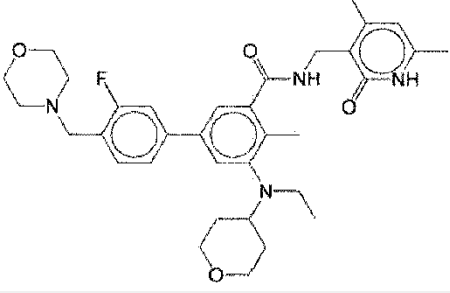
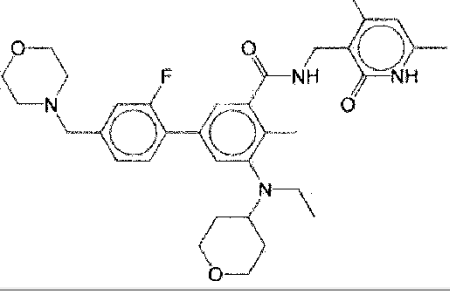
Compuesto Número	Estructura
	
100	
101	
102	
103	

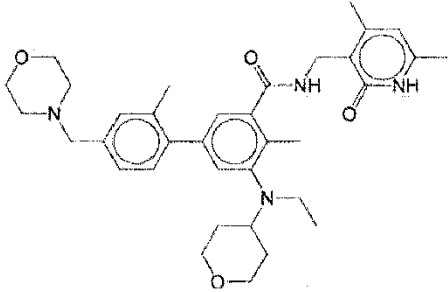
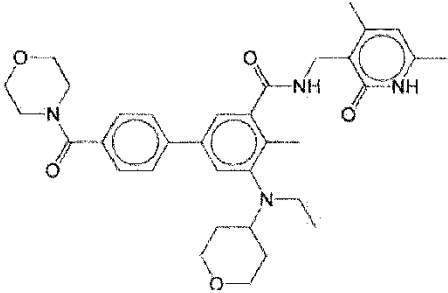
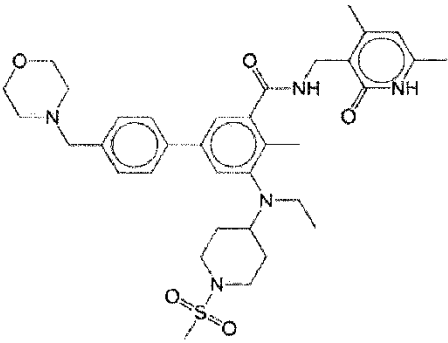
Compuesto Número	Estructura
	
104	
105	
106	
107	

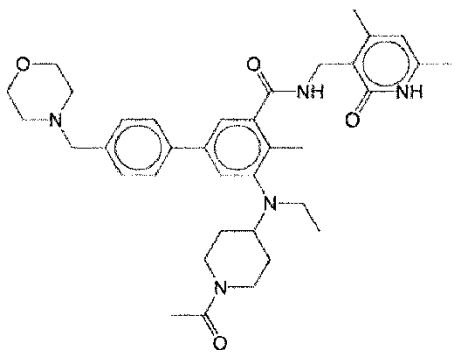
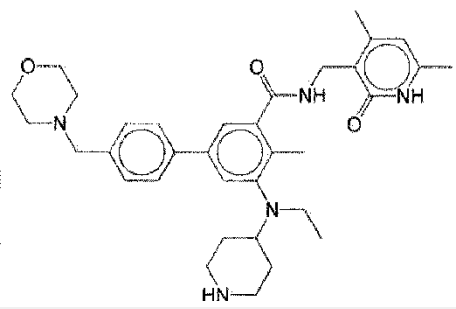
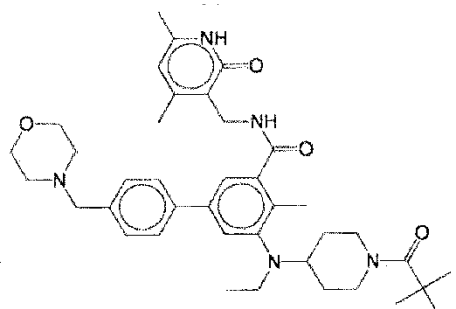
Compuesto Número	Estructura
	
108	
109	
110	
111	

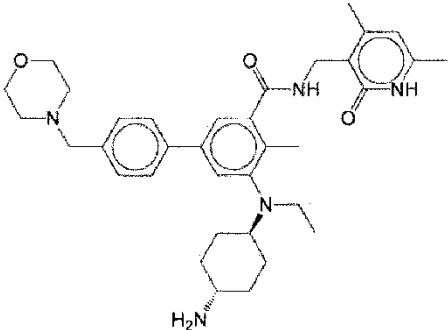
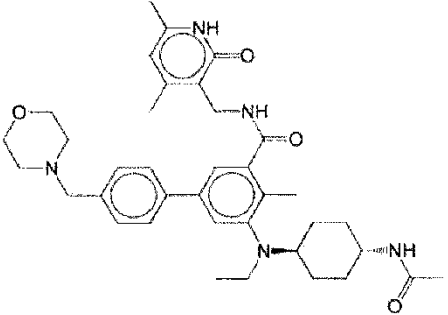
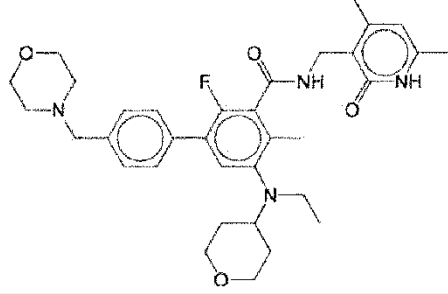
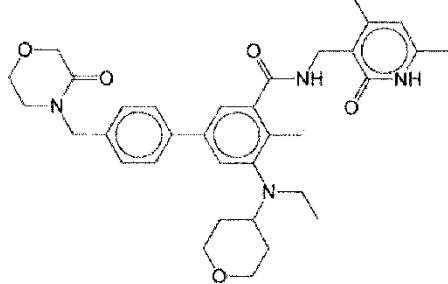
Compuesto Número	Estructura
	
112	
113	
114	

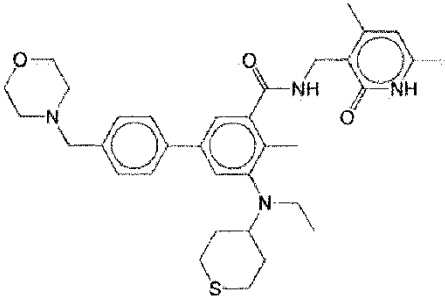
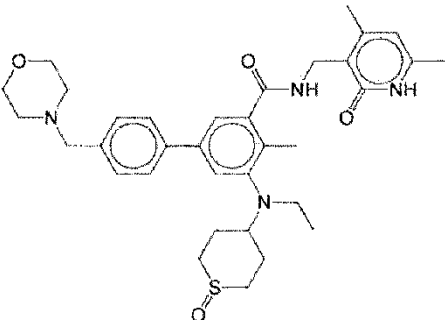
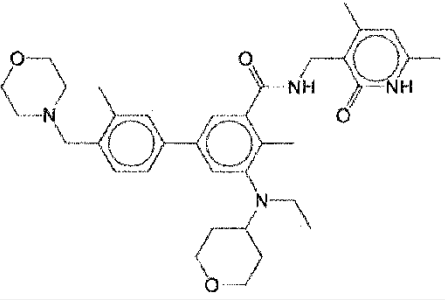
Compuesto Número	Estructura
	
115	
116	
117	
118	

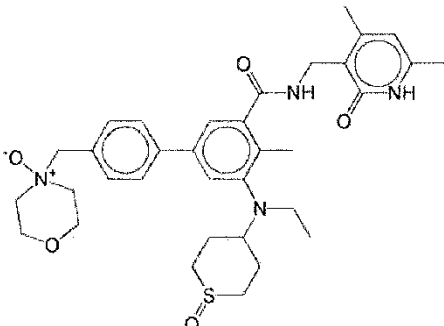
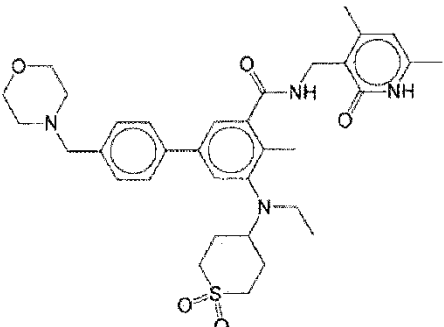
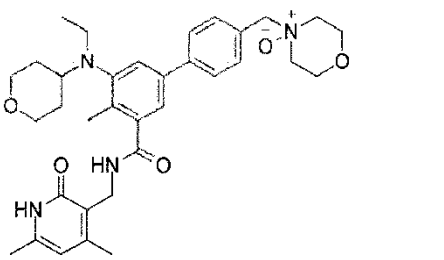
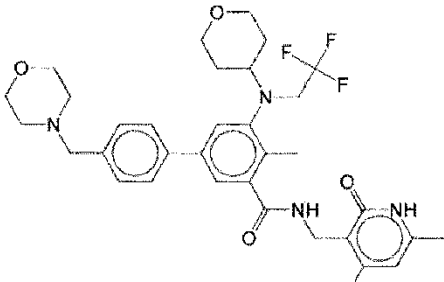
Compuesto Número	Estructura
	
119	
120	
121	

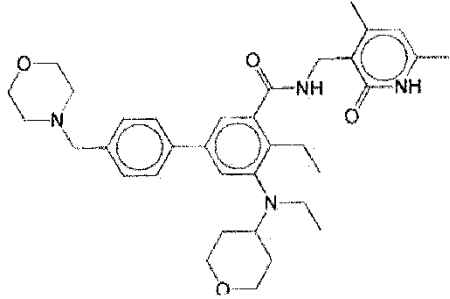
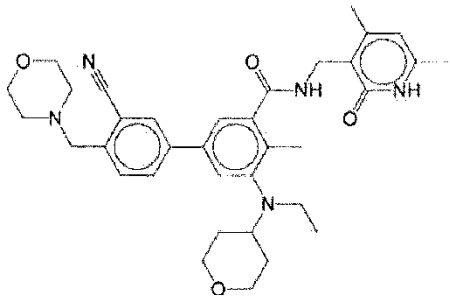
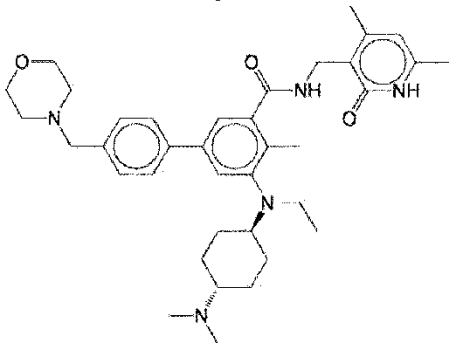
Compuesto Número	Estructura
122	
123	
124	
125	

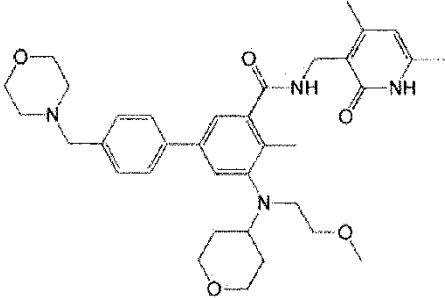
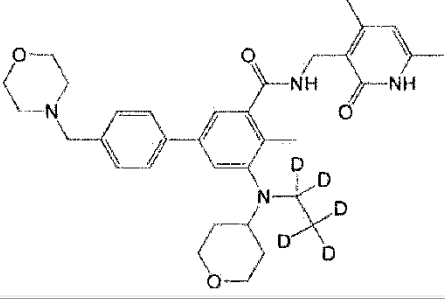
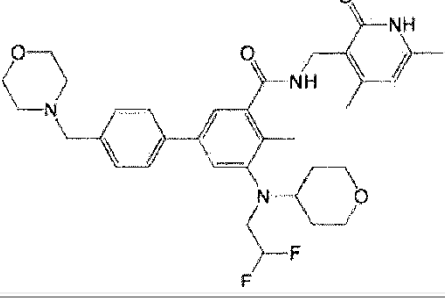
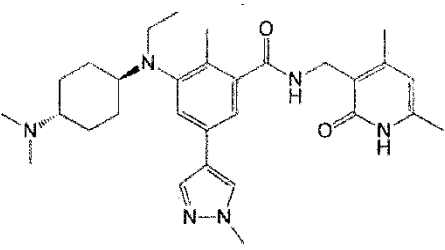
Compuesto Número	Estructura
	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a biphenyl system. The biphenyl system is substituted with a pyridine ring (containing a methyl group and a carbonyl group) and a piperidine ring (containing a methyl group and a carbonyl group).
126	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a biphenyl system. The biphenyl system is substituted with a pyridine ring (containing a methyl group and a carbonyl group) and a piperidine ring (containing a methyl group and a carbonyl group).
127	 Chemical structure of a compound featuring a morpholine ring connected to a biphenyl system. The biphenyl system is substituted with a pyridine ring (containing a methyl group and a carbonyl group) and a piperidine ring (containing a methyl group and a carbonyl group).
128	

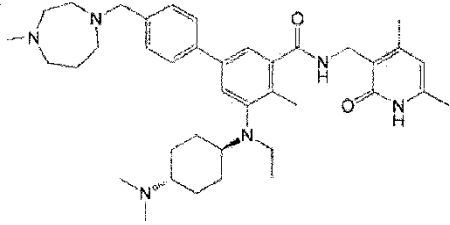
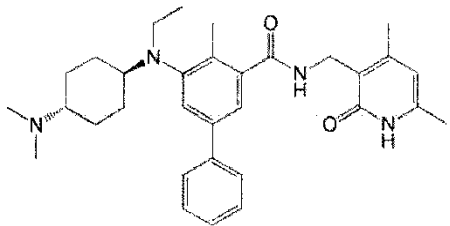
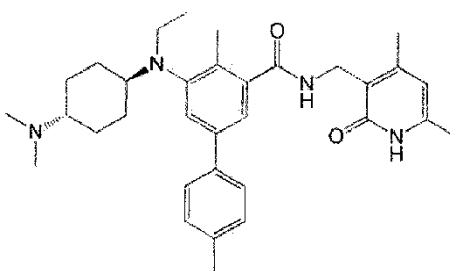
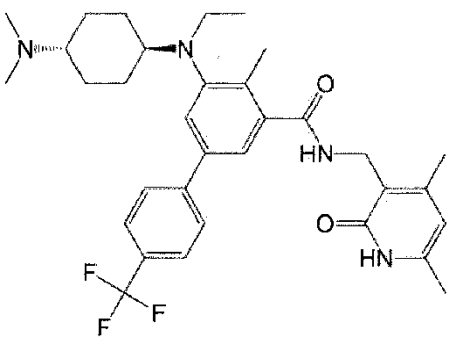
Compuesto Número	Estructura
	
129	
130	
131	

Compuesto Número	Estructura
132	
133	
134	
135	

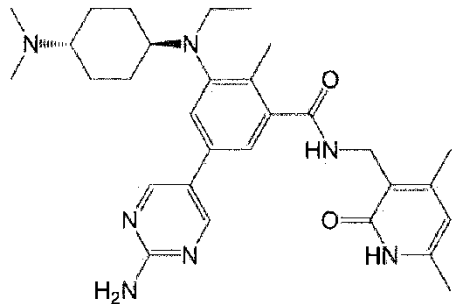
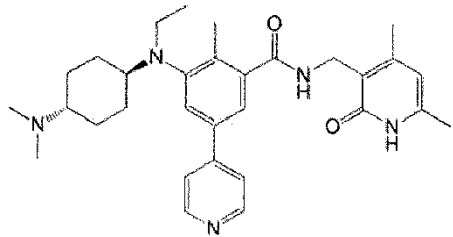
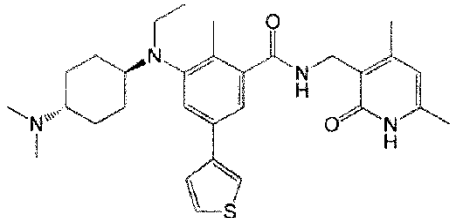
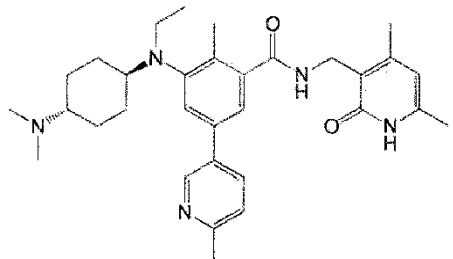
Compuesto Número	Estructura
	
136	
137	
138	

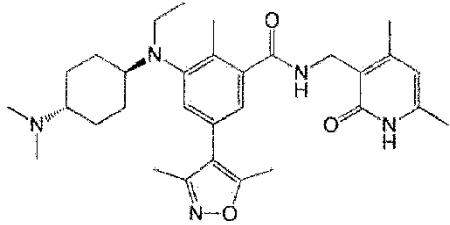
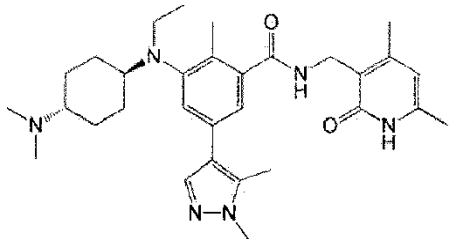
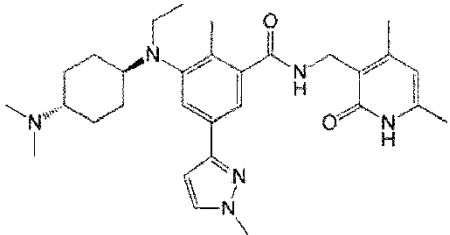
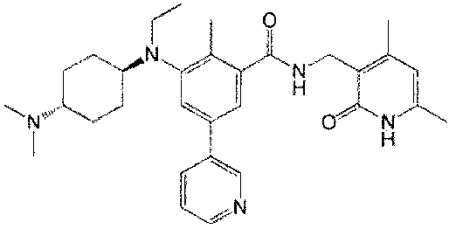
Compuesto Número	Estructura
139	
140	
141	
142	

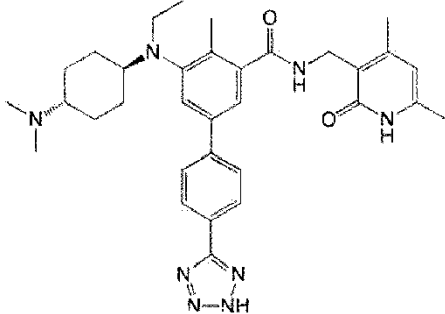
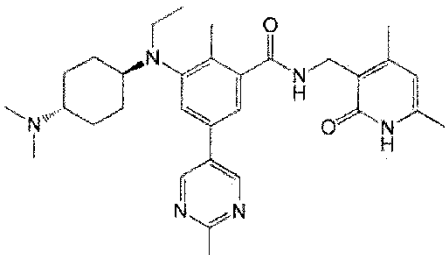
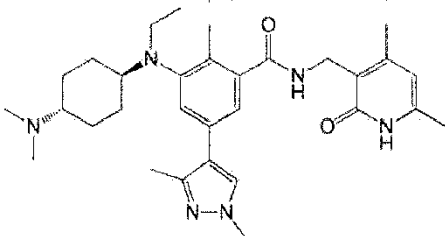
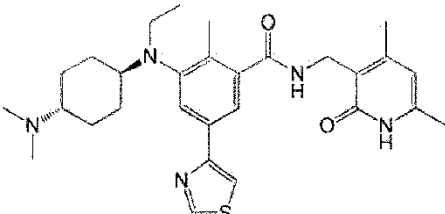
Compuesto Número	Estructura
	
143	
144	
145	
146	

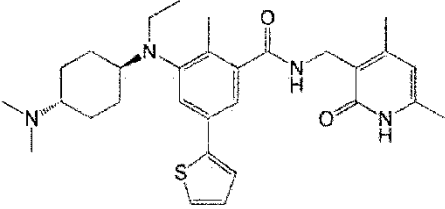
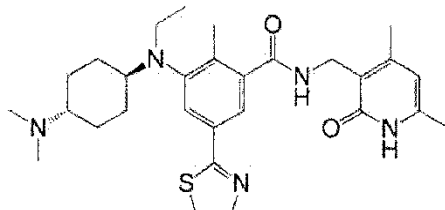
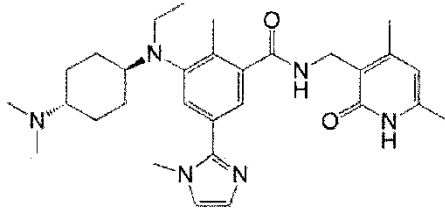
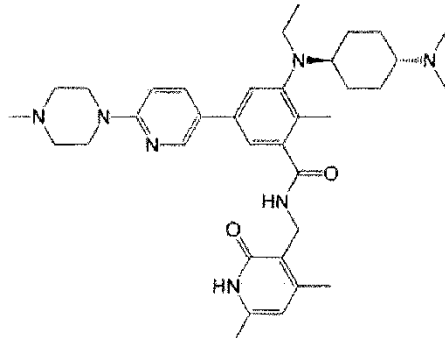
Compuesto Número	Estructura
	
147	
148	
149	
150	

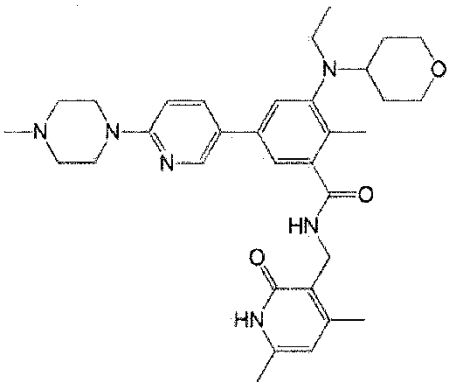
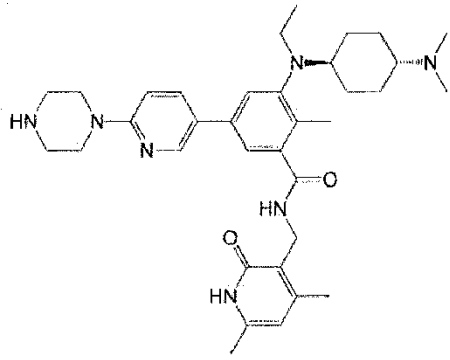
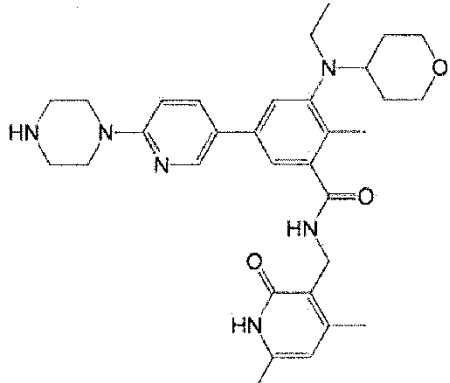
Compuesto Número	Estructura
	Chemical structure of a compound featuring a central benzene ring substituted with a p-toluenesulfonate group (SO₂CH₃), a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, and a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group.
151	Chemical structure of compound 151, featuring a central benzene ring substituted with a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, and a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group.
152	Chemical structure of compound 152, featuring a central benzene ring substituted with a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, and a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group.
153	Chemical structure of compound 153, featuring a central benzene ring substituted with a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group, and a 4-methyl-2-(dimethylamino)phenyl group.
154	

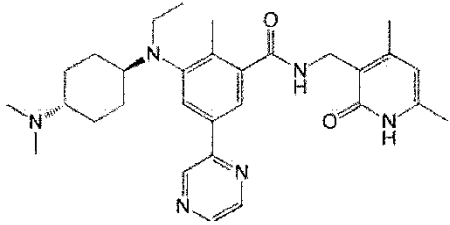
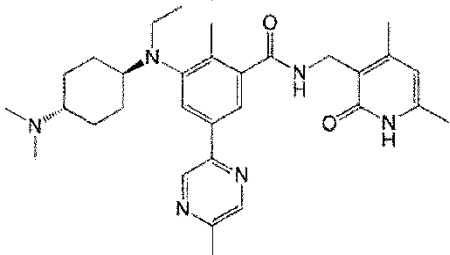
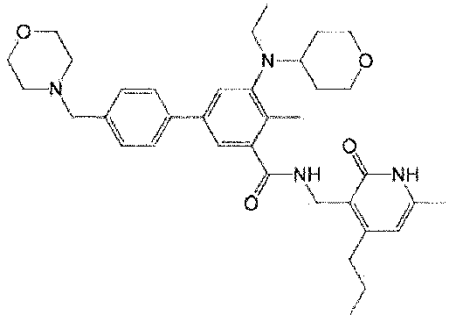
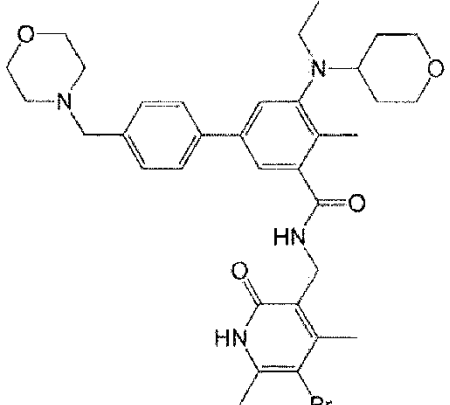
Compuesto Número	Estructura
	
155	
156	
158	
159	

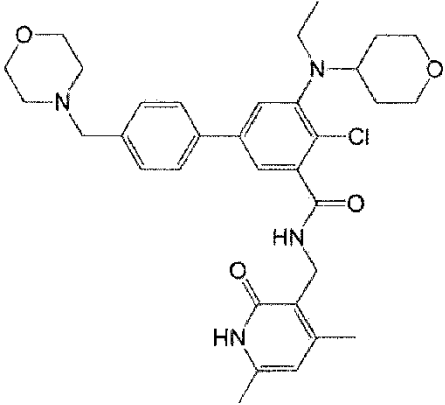
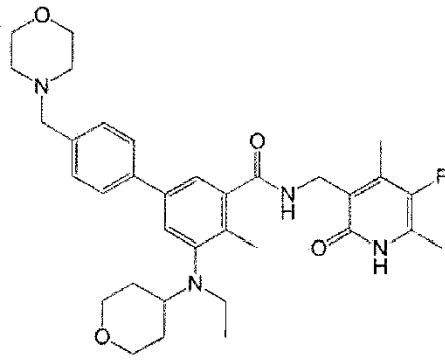
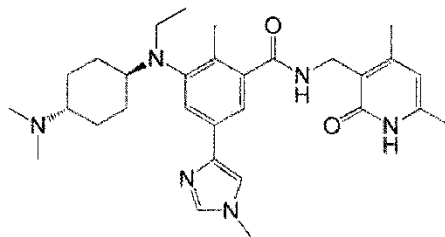
Compuesto Número	Estructura
	
160	
161	
162	
163	

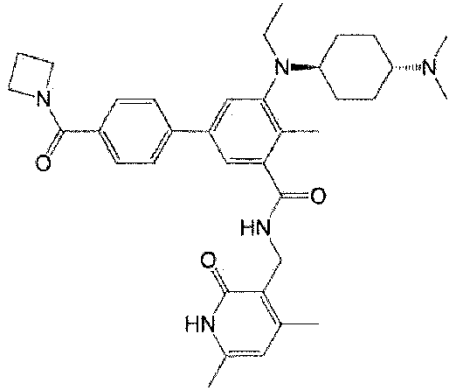
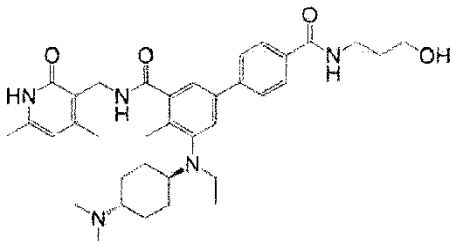
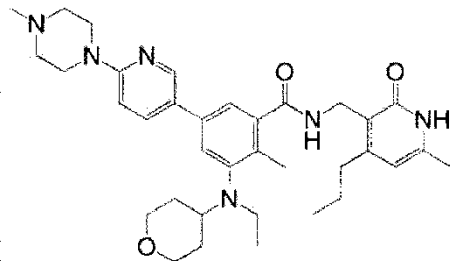
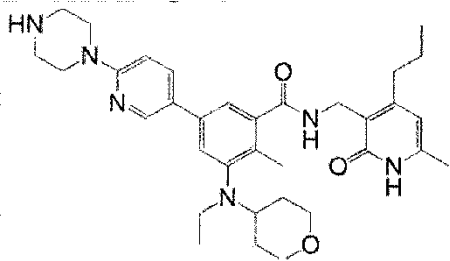
Compuesto Número	Estructura
	
164	
165	
166	
167	

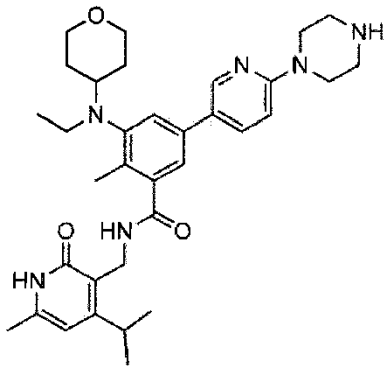
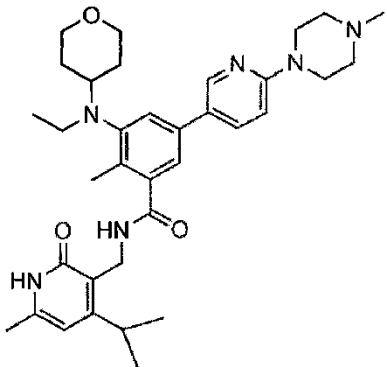
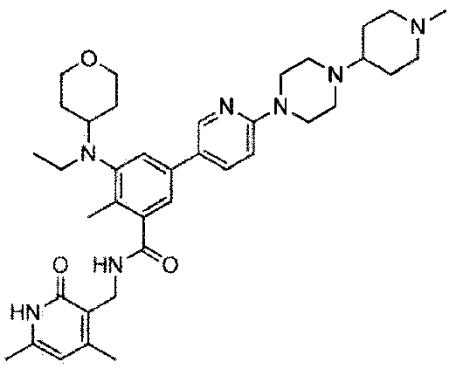
Compuesto Número	Estructura
	
168	
169	
170	
171	

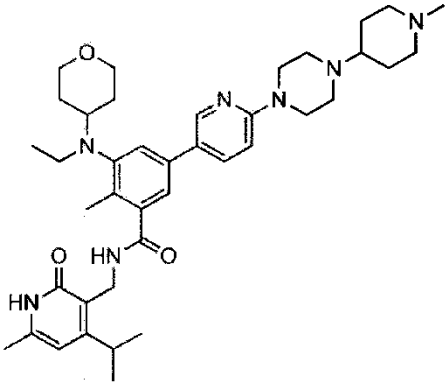
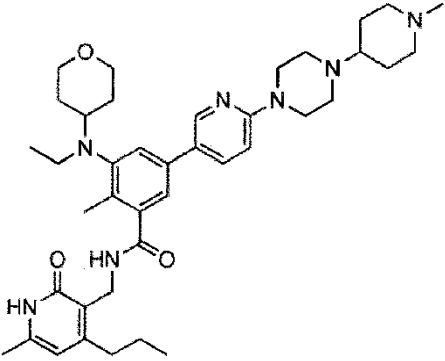
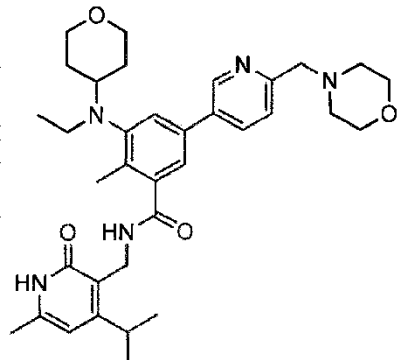
Compuesto Número	Estructura
	 Chemical structure of compound 172: A central benzene ring is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 1, a 2-ethyl-4-methyl-1,3-dioxane-5-yl group at position 2, and a 2-((2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)acetyl group at position 3.
172	 Chemical structure of compound 173: A central benzene ring is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 1, a 2-ethyl-4-methyl-1,3-dioxane-5-yl group at position 2, and a 2-((2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)acetyl group at position 3.
173	 Chemical structure of compound 174: A central benzene ring is substituted with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 1, a 2-ethyl-4-methyl-1,3-dioxane-5-yl group at position 2, and a 2-((2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)acetyl group at position 3.
174	

Compuesto Número	Estructura
	
175	
176	
177	

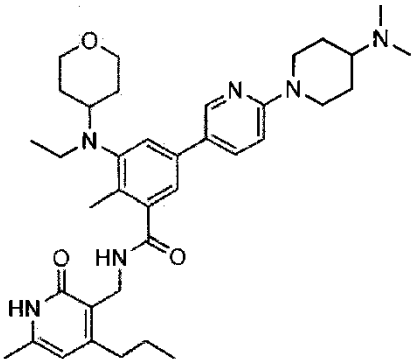
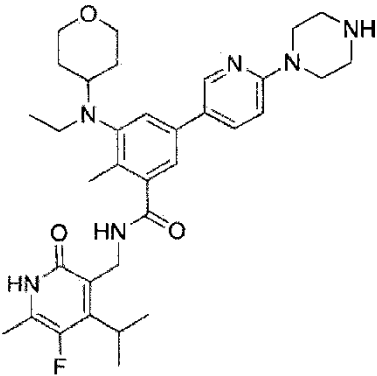
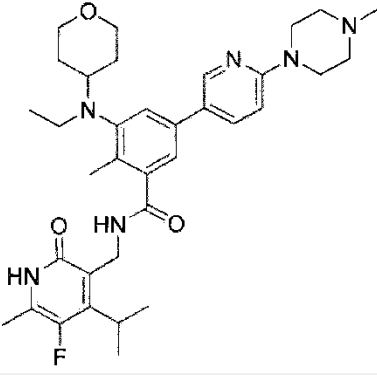
Compuesto Número	Estructura
178	
179	
180	
181	

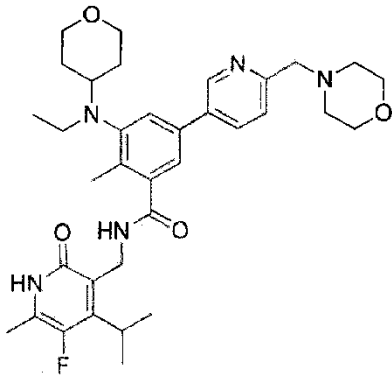
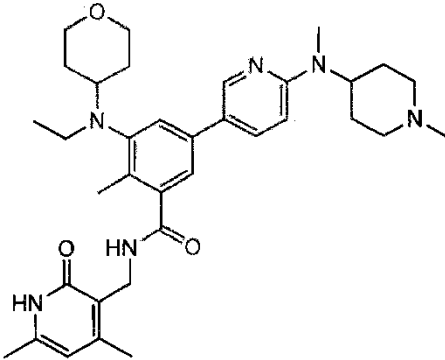
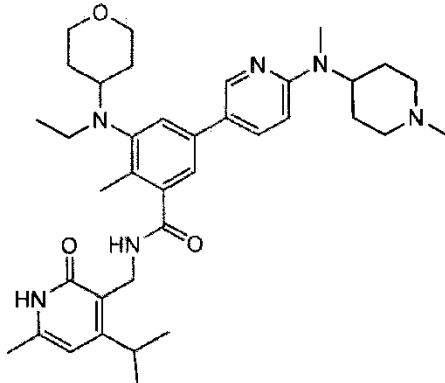
Compuesto Número	Estructura
	
182	
183	
184	
185	

Compuesto Número	Estructura
	
186	
187	
188	

Compuesto Número	Estructura
	
189	
190	
191	

Compuesto Número	Estructura
	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N)C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)C(=O)N</chem>
192	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N)C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)C(=O)N</chem>
193	 <chem>CCN(CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N)C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCC4=CC=C(C=C4)C(=O)N</chem>
194	

Compuesto Número	Estructura
	 Chemical structure of compound 195: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-ethyl-4-morpholinyl group and at the 4-position with a 4-methyl-5-((2-ethyl-4-methyl-5-oxo-5H-tetrazol-4-yl)methyl)-2-oxo-1H-benzimidazol-3-yl group. The pyridine ring is also substituted at the 6-position with a 4-methyl-4H-pyrimidin-2-yl group.
195	 Chemical structure of compound 196: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-ethyl-4-morpholinyl group and at the 4-position with a 4-methyl-5-((2-ethyl-4-methyl-5-oxo-5H-tetrazol-4-yl)methyl)-2-oxo-1H-benzimidazol-3-yl group. The pyridine ring is also substituted at the 6-position with a 4-methyl-4H-pyrimidin-2-yl group.
196	 Chemical structure of compound 197: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-ethyl-4-morpholinyl group and at the 4-position with a 4-methyl-5-((2-ethyl-4-methyl-5-oxo-5H-tetrazol-4-yl)methyl)-2-oxo-1H-benzimidazol-3-yl group. The pyridine ring is also substituted at the 6-position with a 4-methyl-4H-pyrimidin-2-yl group.
197	

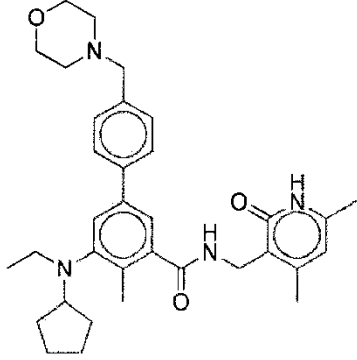
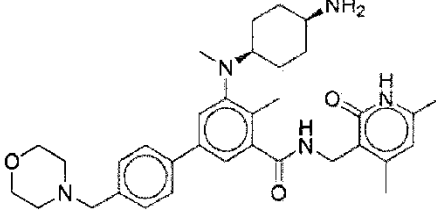
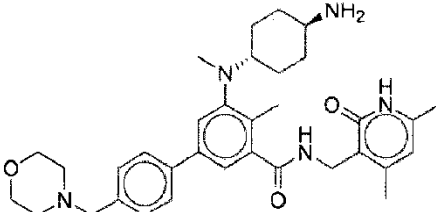
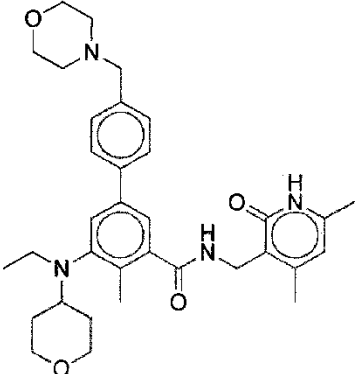
Compuesto Número	Estructura
	
198	
199	
200	

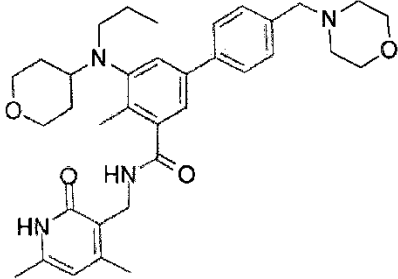
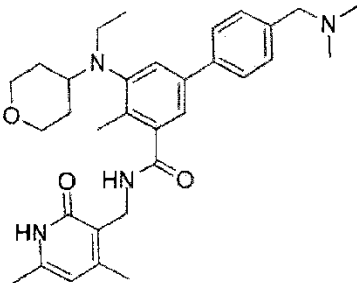
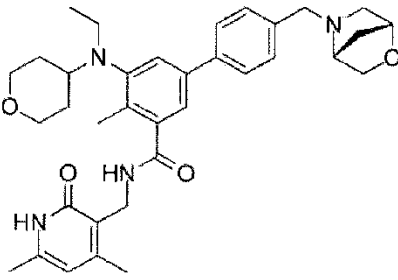
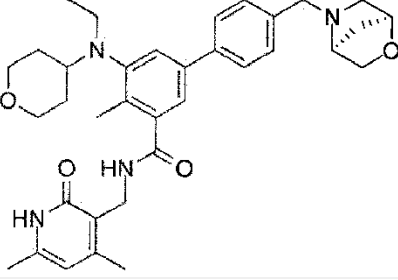
Compuesto Número	Estructura

y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente el compuesto se selecciona de

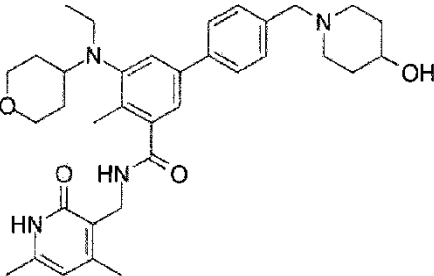
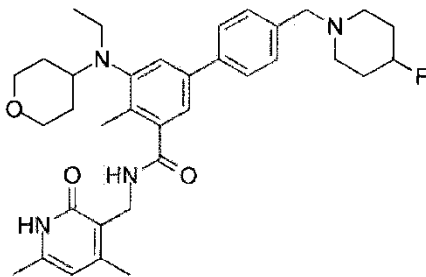
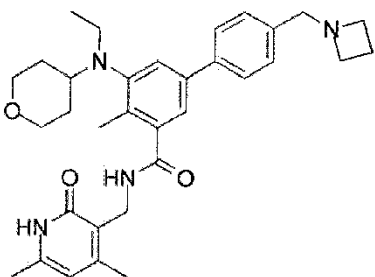
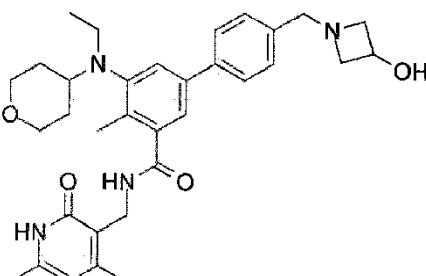
Compuesto Número	Estructura
1	
2	
11	
12	

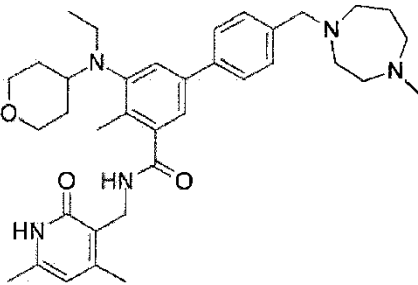
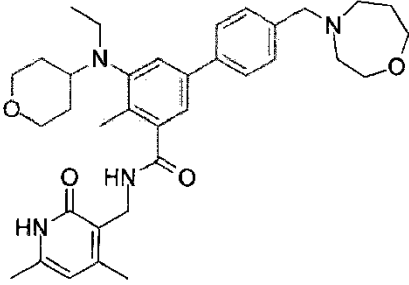
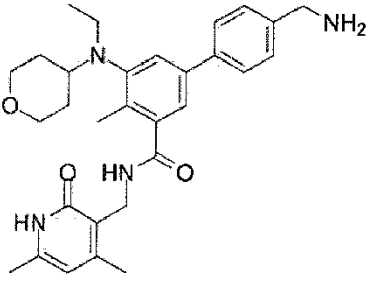
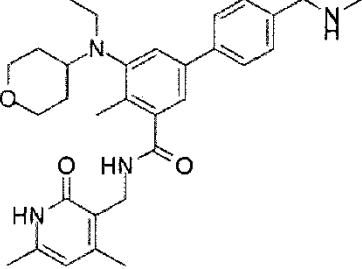
Compuesto Número	Estructura
13	
17	
20	
21	

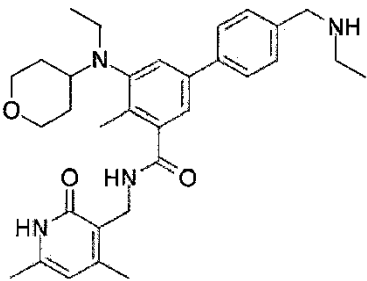
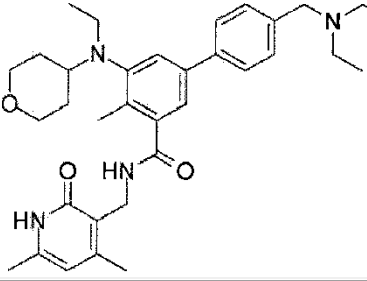
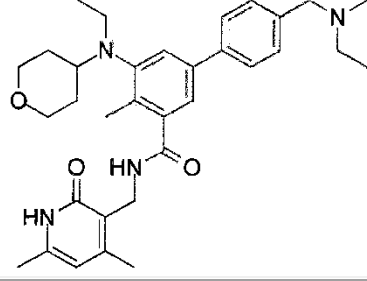
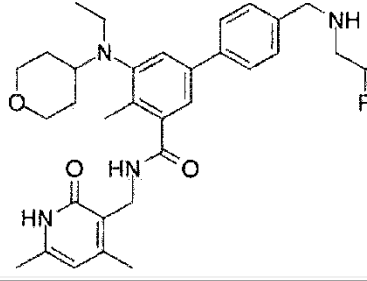
Compuesto Número	Estructura
36	
42	
43	
44	

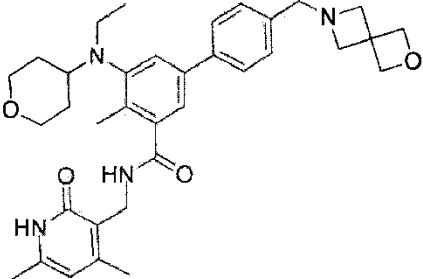
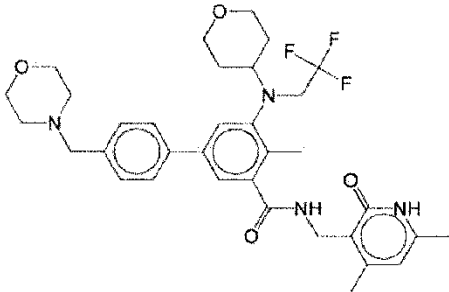
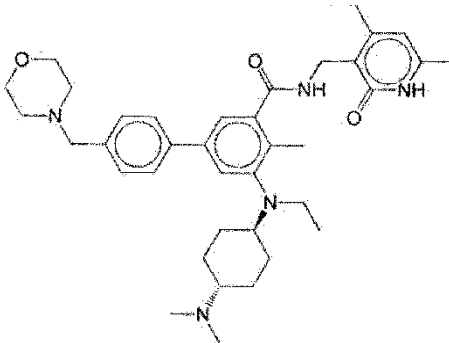
Compuesto Número	Estructura
59	
65	
67	
68	

Compuesto Número	Estructura
69	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2C(=O)NC3C=CC(=C3)C)C4=CC=C(C=C4)CN5CCCC5</chem>
73	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2C(=O)NC3C=CC(=C3)C)C4=CC=C(C=C4)CN5CCNCC5</chem>
75	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2C(=O)NC3C=CC(=C3)C)C4=CC=C(C=C4)CN5CCCC5</chem>
76	 <chem>CCN(CC1CCOCC1)c2cc(ccc2C(=O)NC3C=CC(=C3)C)C4=CC=C(C=C4)CN5CC(O)CC5</chem>
78	

Compuesto Número	Estructura
	
80	
82	
83	
87	

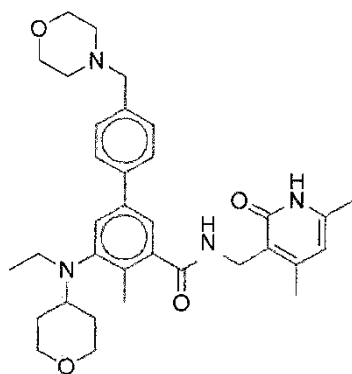
Compuesto Número	Estructura
	
88	
89	
90	
91	

Compuesto Número	Estructura
	
94	
97	
103	
105	

Compuesto Número	Estructura
	
138	
141	

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,.

5 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para uso en un método de tratar o prevenir el cáncer.

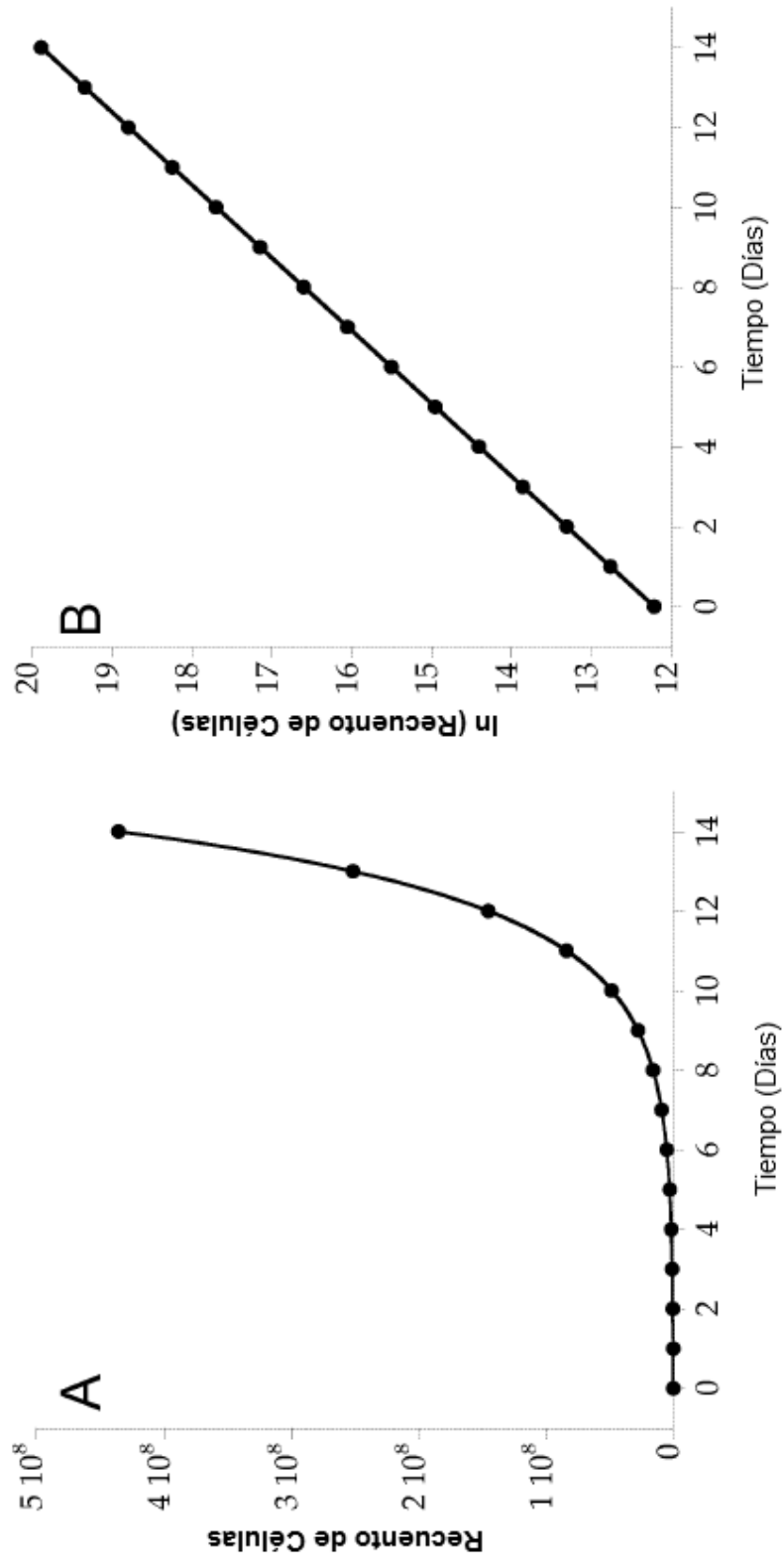


Figura 1

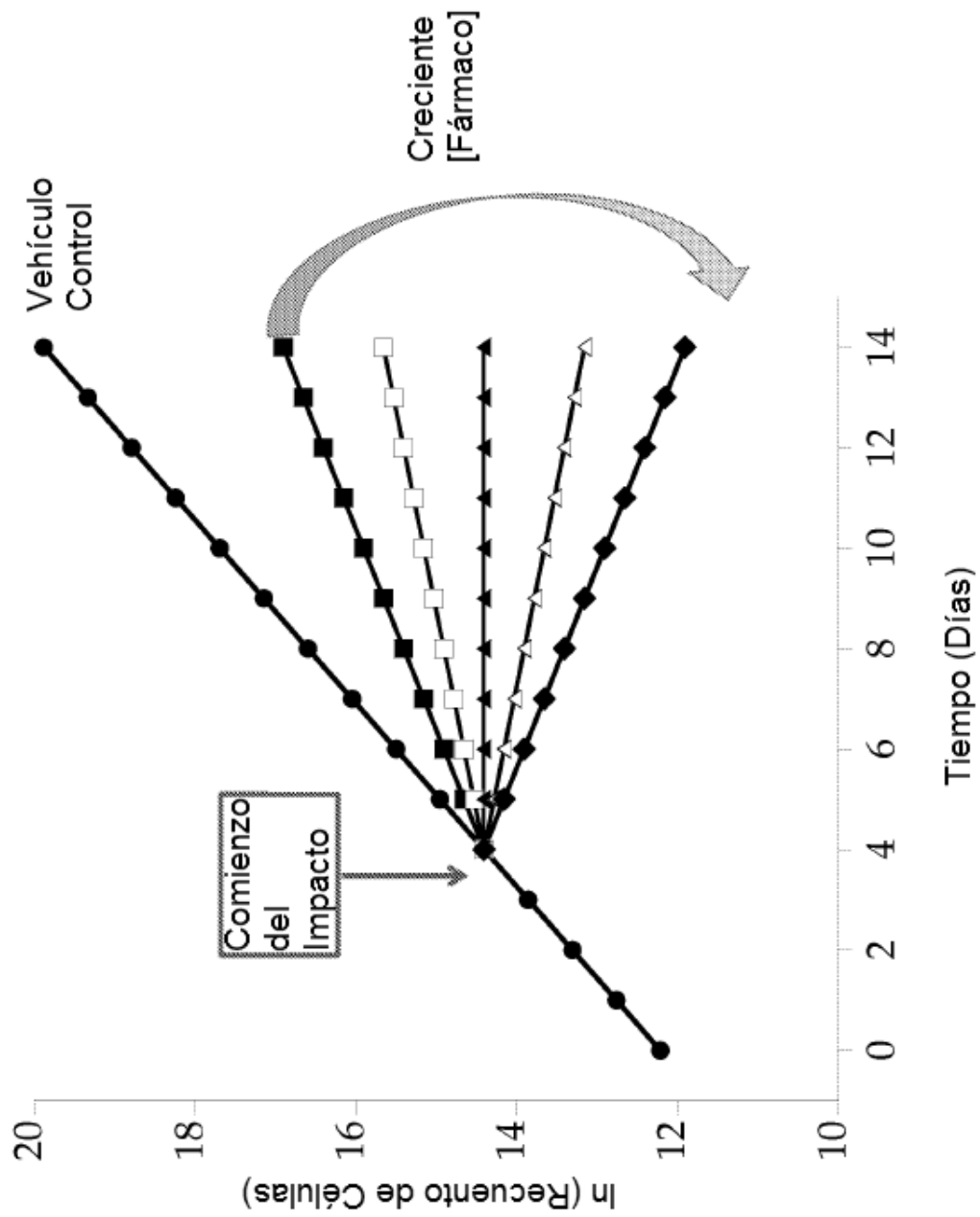


Figura 2

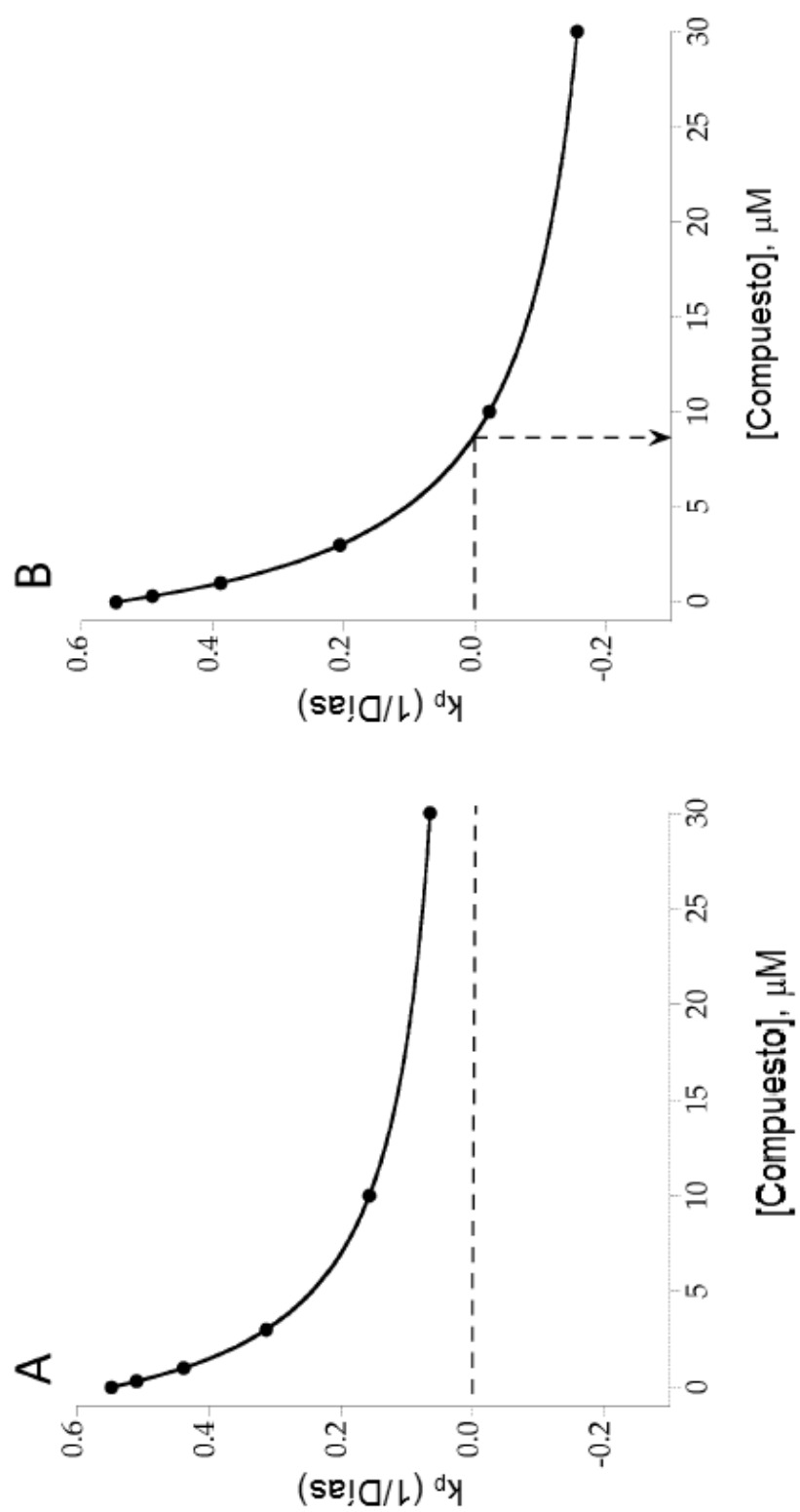


Figura 3

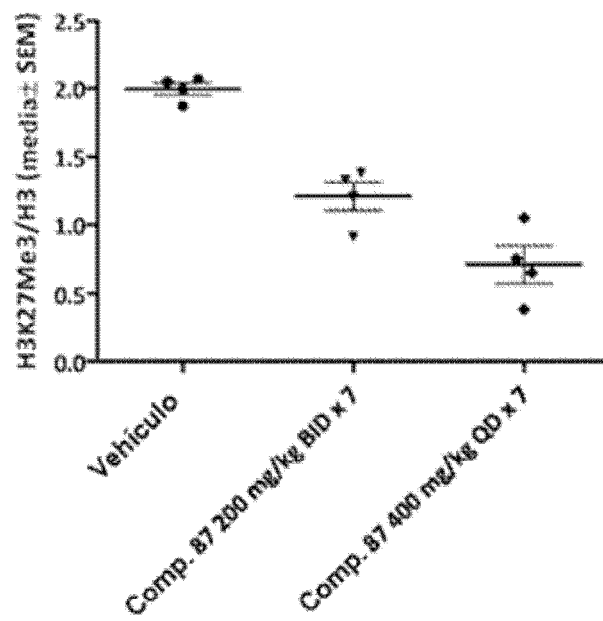


Figura 4

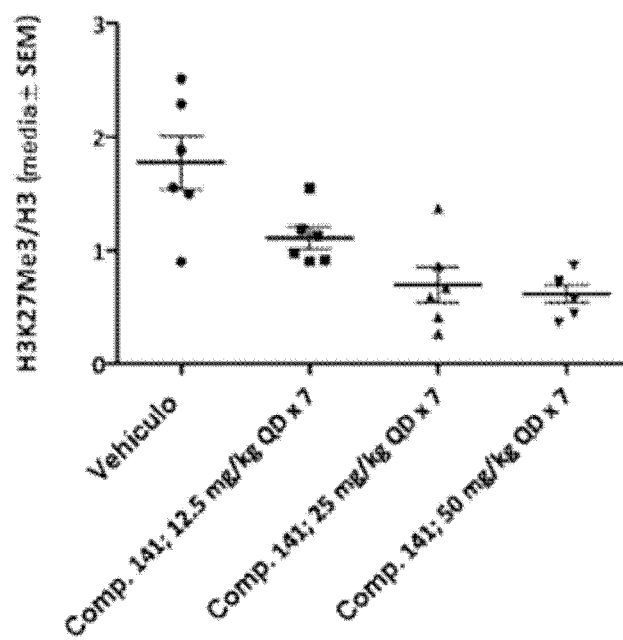


Figura 5

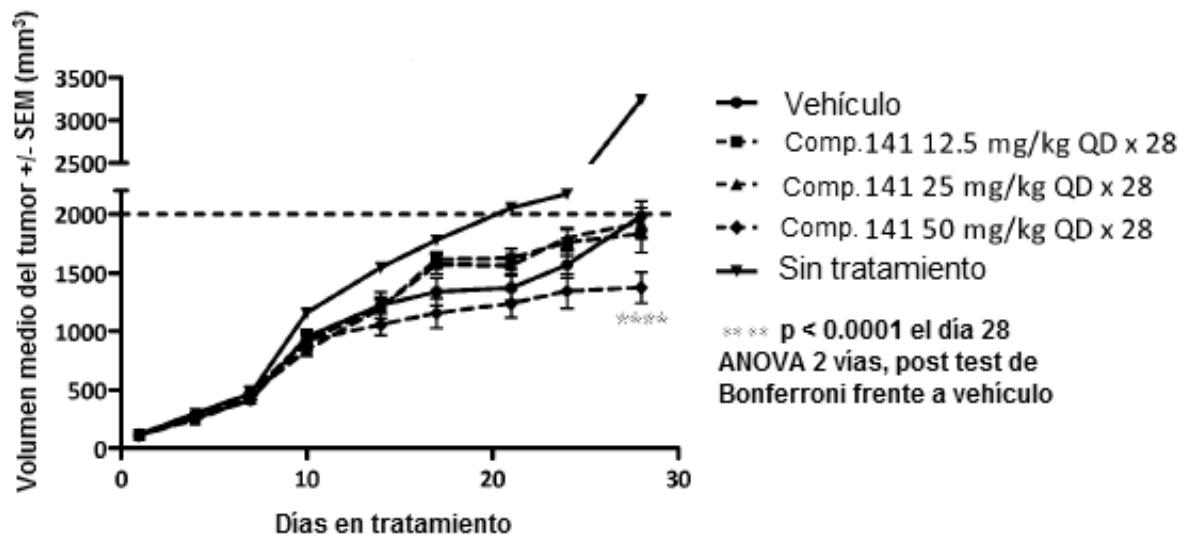


Figura 6

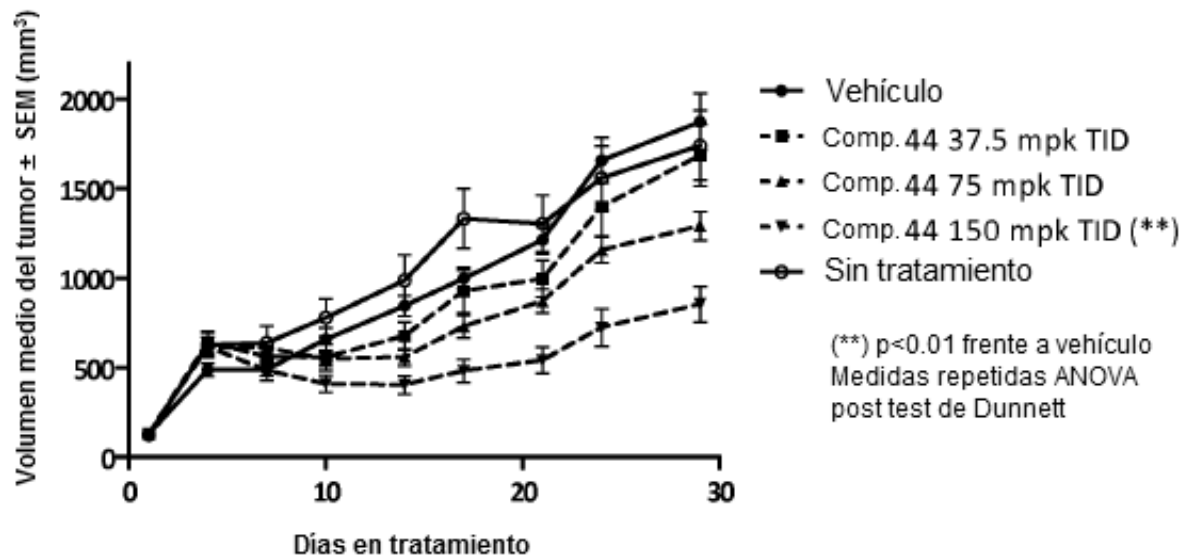


Figura 7

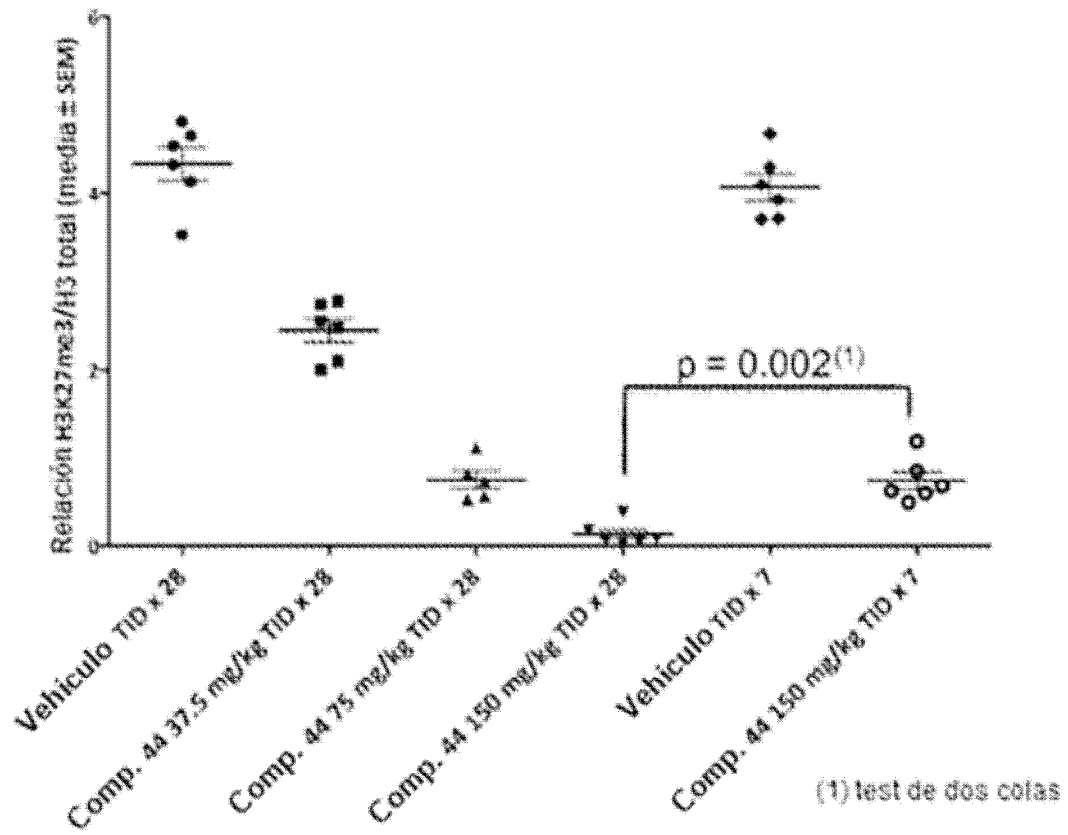


Figura 8

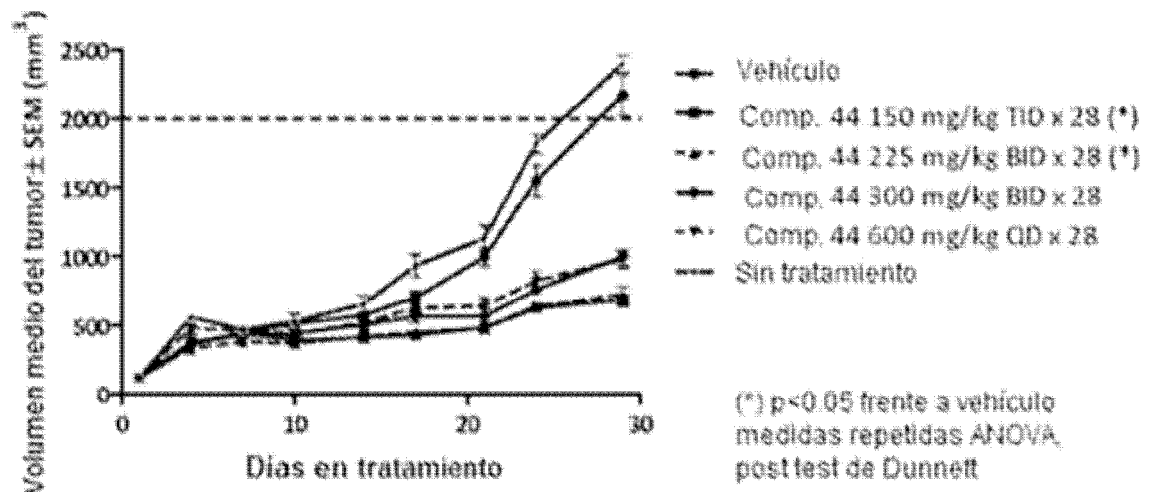


Figura 9

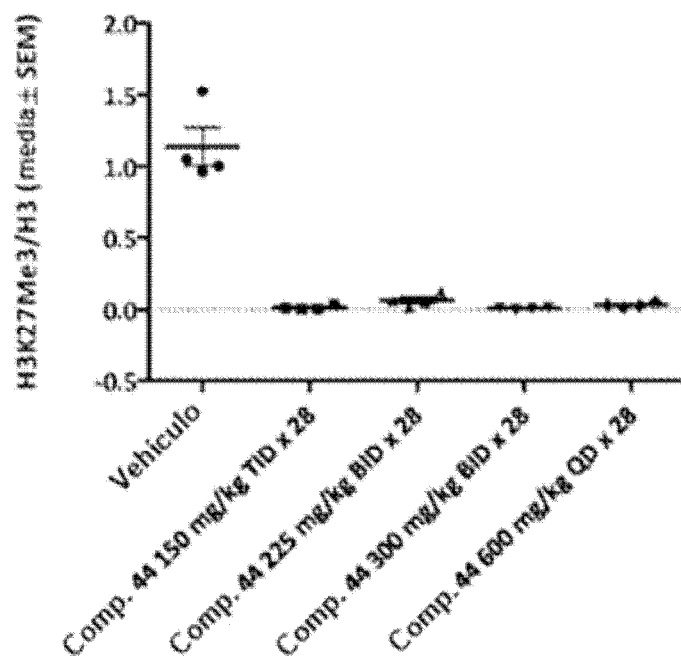


Figura 10

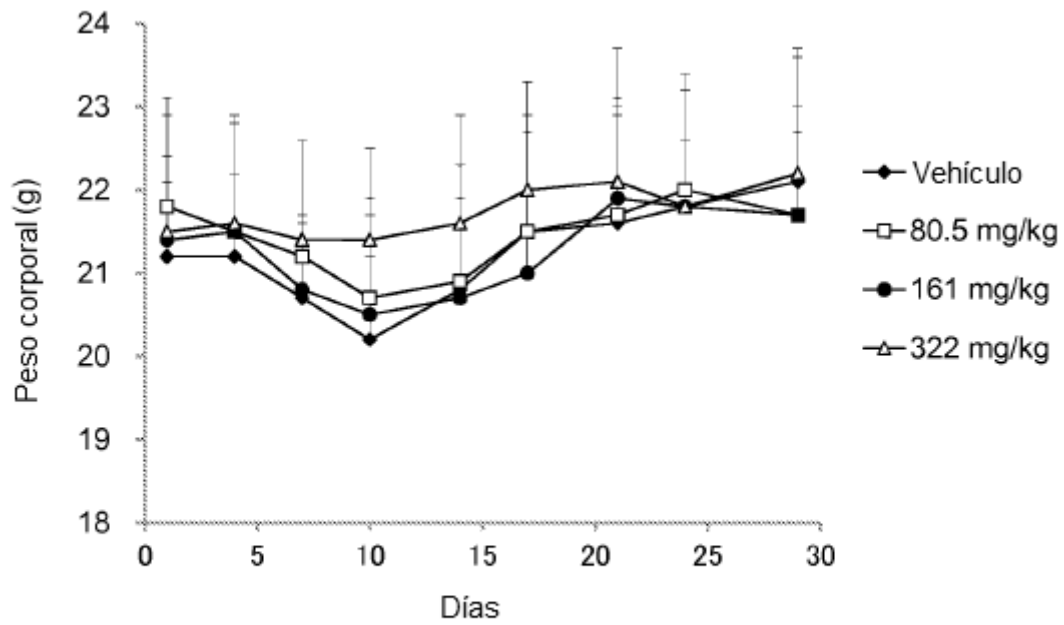


Figura 11

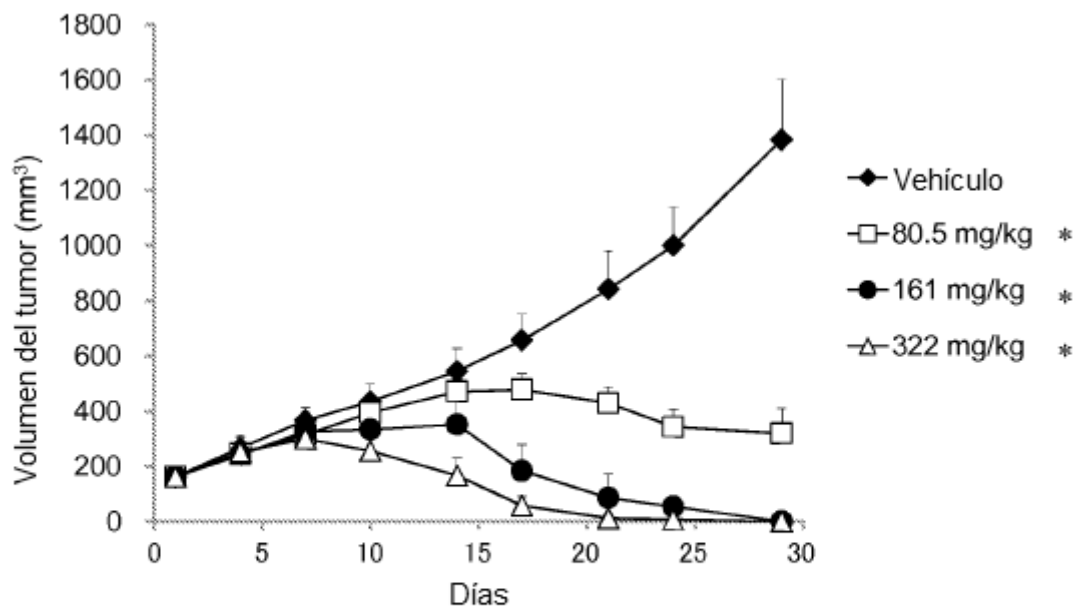


Figura 12