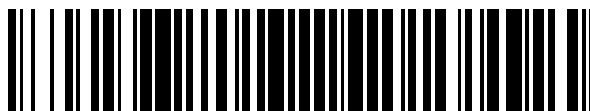


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 489**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 491/10	(2006.01)		
C07D 491/113	(2006.01)		
A61K 31/4427	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2012 PCT/US2012/033662**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12142513**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012 E 12716968 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2697198**

54 Título: **Compuestos de benceno sustituidos**

30 Prioridad:

13.04.2011 US 201161474825 P
08.07.2011 US 201161505676 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2016

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;
KNUTSON, SARAH, K. y
WIGLE, TIMOTHY, JAMES, NELSON

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 590 489 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

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de las solicitudes provisionales de EE.UU. N°s. 61/474.825, presentada el 13 de abril de 2011 y 61/505.676 presentada el 08 de julio 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 El documento WO2007136592 describe compuestos basados en quinolona y su uso para el tratamiento de cáncer. El documento EP1357111 describe derivados de piridona que tienen una actividad de unión al receptor de cannabinoide tipo 2.

25 El documento US2010035912 describe compuestos químicos que rompen el ensamblaje retroviral y la maduración de partículas de virus, y métodos de utilizar este tipo de compuestos para tratar una infección por VIH-1. El documento WO2008113006 describe compuestos de quinolinona para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones mediadas por el canal del sodio.

35 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.

45 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 (PRC1) 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)

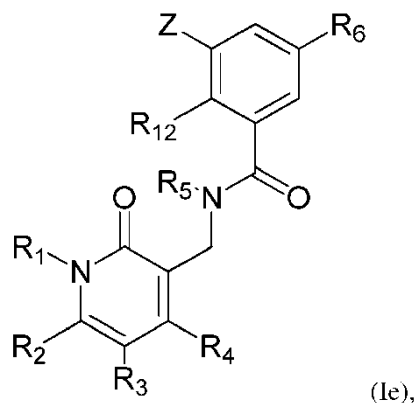
tienen actividad de histona metiltransferasa intrínseca. Aunque las composiciones de los complejos aislados por diferentes grupos son ligeramente diferentes, por lo general contienen EED, EZH2, SUZ12 y RbAp48 y homólogos de *Drosophila* de los mismos. Sin embargo, un complejo reconstituido que comprende 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.

- 5 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.
- 10 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 J* 22:5323-35; 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

35 En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de benceno sustituido de Fórmula (Ie) que figura a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en donde

Z es NR_7R_8 o $\text{S}(\text{O})_a\text{R}_7$, en el que a es 0;

R_1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, 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 y arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$;

5 cada uno de R_2 y R_4 independientemente, es $-\text{Q}_1\text{-T}_1$, en que Q_1 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo e hidroxilo, y T_1 es H, halo o azido;

R_3 es H o halo;

R_5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

10 R_6 es H, halo, ciano, azido, OR_a , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(\text{O})_b\text{R}_a$, en donde b es 0, 1 o 2, o $\text{R}_{\text{S}2}$; en donde $\text{R}_{\text{S}2}$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y en donde cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; 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 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_a , $\text{R}_{\text{S}2}$ y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_2\text{-T}_2$; en donde Q_2 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y T_2 es H, halo, $-\text{OR}_c$, $-\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o $\text{R}_{\text{S}4}$, en

15 donde cada uno de R_c y R_d , independientemente, es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{R}_{\text{S}4}$ es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y $\text{R}_{\text{S}4}$ está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_3\text{-T}_3$, en donde Q_3 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cada uno

20 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y T_3 se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OR_e , COOR_e , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$, cada uno de R_e y R_f son,

25 independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R_c y R_d , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional y opcionalmente está sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

30 R_7 es $-\text{Q}_4\text{-T}_4$, en donde Q_4 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y T_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, $\text{C}(\text{O})$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_5\text{-T}_5$, en donde Q_5 es un enlace, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_k$, $\text{NR}_k\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, siendo R_k H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y T_5 es H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_q$, en donde q es 0, 1 o 2 y R_q es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, 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 $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_5 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-\text{Q}_5\text{-T}_5$ es oxo;

35 R_8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; o R_7 y R_8 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_7 y R_8 está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_6\text{-T}_6$, en donde Q_6 es un enlace, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_m$, $\text{NR}_m\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, siendo R_m H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y T_6 es H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_p$ en que p es 0, 1 o 2 y R_p es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, 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 $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T_6 es H, halo, hidroxilo, o ciano; o $-\text{Q}_6\text{-T}_6$ es oxo; y

40 R_{12} es halo, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido con halo.

45 R_7 es $-\text{Q}_4\text{-T}_4$, en donde Q_4 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y T_4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, $\text{C}(\text{O})$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, pirrolidino, azetidino y oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y $-\text{Q}_5\text{-T}_5$;

50 R_8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$; y

En otro aspecto, la presente invención presenta un compuesto de benceno sustituido de Fórmula (Ie) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que

55 R_1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$;

R_7 es $-\text{Q}_4\text{-T}_4$, en donde Q_4 es un enlace o un enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y T_4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, $\text{C}(\text{O})$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, pirrolidino, azetidino y oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y $-\text{Q}_5\text{-T}_5$;

60 R_8 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$; y

R₁₂ es halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆.

Opcionalmente,

Z es NR₇R₈ o SR₇;

- 5 R₆ es H, halo, ciano, OR_a, -C(O)NR_aR_b, -S(O)₂R_a o R_{S2}; en donde R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o heterocicloalquilo 4 a 12 miembros, y en donde cada uno de R_a y R_b es, independientemente, H o alquilo C - C₆; 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 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_{S2} y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b, está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂; en donde Q₂ es un enlace o un enlazador alquilo C₁-C₃, y T₂ es H, halo, -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)Oalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆, en donde cada uno de R_c y R_d es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o R_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional y 0 o 1 sustituyentes alquilo C₁-C₆;
- 10 R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, pirrolidino, azetidino y oxetano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y -Q₅-T₅; y
- 15 R₁₂ es halo o alquilo C₁-C₆.

Opcionalmente, R₂, R₄ y R₁₂ son, cada uno independientemente, alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

Un subconjunto de los compuestos de Fórmula (Ie) incluye aquellos en los que

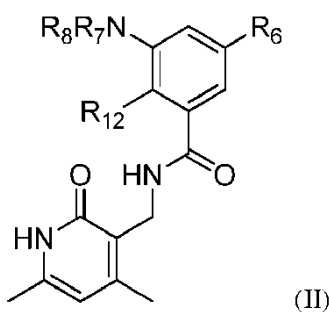
- 20 R₇ es ciclohexilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, pirrolidino, oxetano azetidino, 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo, 1-oxaspiro[4.5]decan-8-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-ilo o 1-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, cada uno sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Opcionalmente, Z se selecciona del grupo que consiste en piperidino, morfolino, piperazino, azetidino, pirrolidino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo y 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno -Q₆-T₆.

- 25 Opcionalmente, R₆ es halo y Z es SR₇, en donde R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

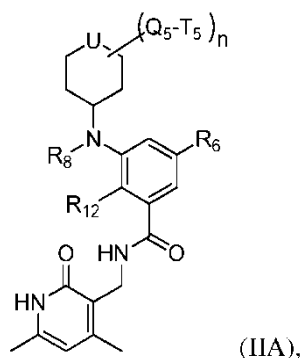
Opcionalmente, R₆ es -S(O)_bR_a o azido, en donde b es 0, 1 o 2 y R_a es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y Z es NR₇R₈, en donde R₇ es cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅; y R₈ es H o alquilo C₁-C₆.

- 30 Otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (Ie) incluye aquellos de fórmula (II):



en donde n es 0, 1, o 2; U es O, S, NQ₅-T₅, o CH-Q₅-T₅; y R₁₂ es Cl, Br o metilo, y preferiblemente U es CH-Q₅-T₅ y n es 0.

Opcionalmente, el compuesto es de fórmula (IIA):



en donde n es 0, 1 o 2; U es O, S, NQ₅-T₅ o CH-Q₅-T₅; y R₁₂ es Cl, Br o metilo, y preferiblemente U es CH-Q₅-T₅ y n es 0.

5 Opcionalmente, (i) Q₅ es un enlace y T₅ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino o di-alquil C₁-C₆-amino, T₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; (ii) 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, (iii) Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es H o arilo C₆-C₁₀, (iv) Q₅ es enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o S(O)_qR_q, (v) Q₅ es NHC(O) y T₅ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, o (vi) uno o más -Q₅-T₅ son oxo.

Opcionalmente, uno o más -Q₆-T₆ son oxo, o cuando Q₆ es un enlace o C(O), T₆ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Todavía otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (Ie) incluye un compuesto según la reivindicación 13.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos seleccionados de los de cualquiera de las Fórmulas (Ie) descritas en esta memoria N-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)furan-2-carboxamida, N,N'-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1,3-fenileno)diacetamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-pivalamidobenzamida, 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamido-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxibenzamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida, 3-alil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4,5-dimetoxibenzamida, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxibenzamida, 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzamida y 3-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-4-propoxibenzamida.

25 Otro aspecto de esta invención es un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir el cáncer. El método incluye administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados de los de cualquiera de las Fórmulas (Ie) descritas en esta memoria y N-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)furan-2-carboxamida, N,N'-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1,3-fenileno)diacetamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-pivalamidobenzamida, 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamido-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxibenzamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida, 3-alil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4,5-dimetoxibenzamida, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxibenzamida, 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzamida y 3-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-4-propoxibenzamida.

A menos que se indique lo contrario, cualquier descripción de usos incluye usos de los compuestos para proporcionar dicho tratamiento o profilaxis tal como se describe en la memoria descriptiva, así como los 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.

- 5 Por ejemplo, el uso de compuestos en un método de tratamiento comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer con metilación aberrante H3-K27 una cantidad eficaz de uno o más compuestos de las Fórmulas descritas en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben la actividad histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer. Ejemplos de metilación aberrante H3-K27 pueden incluir un aumento global en y/o una distribución alterada de la di- o tri-metilación H3-K27 dentro de la cromatina de las células cancerosas.
- Por ejemplo, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres que sobre-expresan EZH2 u otras subunidades PRC2, contiene mutaciones de pérdida de función en desmetilasas H3-K27 tales como UTX, o sobre-expresan proteínas accesorias tales como PHF19/PCL3 capaces de aumentar y/o localizar erróneamente la actividad de EZH2 (véanse referencias en Sneeringer et al. Proc Natl Acad Sci USA 107(49):20980-5, 2010).
- 10 Por ejemplo, el uso de compuestos en un método de tratamiento 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 las Fórmulas descritas 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 uso de compuestos en un método de tratamiento comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer con una mutación de pérdida de función en la H3-K27 desmetilasa UTX una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de las Fórmulas descritas en esta memoria, en donde el o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer.
- 20 Por ejemplo, el uso de compuestos en un método de tratamiento comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que sobre-expresa un componente o componentes accesorios de la PRC2, tal como PHF19/PCL3, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas descritas en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben la actividad histona metiltransferasa de EZH2, tratando de este modo el cáncer.
- 25 Esta descripción 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 histona H3 (H3-K27). 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 ya sea *in vitro* o *in vivo*.
- Esta descripción presenta un método de inhibir en una conversión objeto de H3-K27 en H3-K27 trimetilada. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de las Fórmulas descritas en esta memoria para inhibir la actividad histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo de este modo la conversión de H3-K27 a H3-K27 trimetilada en el sujeto.
- 30 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 las Fórmulas descritas en esta memoria, en el que el o los compuestos inhiben la actividad histona metiltransferasa de EZH2, tratando de ese modo el cáncer.
- 35 Por ejemplo, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) del subtipo similar a 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 difuso de células B grandes. Alternativamente, la leucemia es leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda o leucemia de linaje mixto.
- La afección precancerosa es síndrome mielodisplásico (MDS, anteriormente conocido como pre-leucemia).
- 40 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 las Fórmulas descritas en esta memoria, en donde el o los compuestos inhiben selectivamente la actividad de la histona metiltransferasa del mutante de EZH2, tratando de este modo el cáncer.

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 de cáncer de un sujeto que tiene un cáncer.

5 Esta descripción se refiere a un método de modular la actividad de la histona metiltransferasa EZH2 de tipo salvaje y mutante, cuya subunidad catalítica del complejo PRC2 cataliza la mono- a tri-metilación de 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 de 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 cualquier fórmula descrita en esta memoria. Este método puede llevarse a cabo ya sea *in vitro* o *in vivo*.

10 Esta descripción presenta un método de inhibir en una conversión objeto de H3-K27 en 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 cualquier Fórmula descrita en esta memoria para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo de este modo la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilada en el sujeto. Por ejemplo, la actividad de histona metiltransferasa inhibida es la del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, el compuesto de esta invención inhibe selectivamente la actividad de 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 e Y641S.

20 El método de inhibir en una conversión objeto de H3-K27 en H3-K27 trimetilada también puede comprender la realización de un ensayo para detectar un mutante Y641 de EZH2 en una muestra de un sujeto antes de la administración al sujeto que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de cualquier Fórmula descrita en esta memoria. Por ejemplo, la realización del ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye la re-secuenciación del genoma completo o la resecuenciación de región diana que 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 a un ácido nucleico que codifica un polipéptido o fragmento del mismo, característico del mutante Y641 de EZH2.

30 Además, la descripción 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 de la 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.

Realizar el ensayo para detectar la metilación de H3-K27 en el sustrato de histona comprende medir la incorporación de grupos metilo marcados.

40 Los grupos metilo marcados pueden ser grupos metilo marcados isotópicamente.

Realizar el ensayo para detectar la metilación de H3-K27 en el sustrato de histona puede comprender poner en contacto el sustrato de histona con un anticuerpo que se une específicamente a H3-K27 trimetilada.

45 También dentro del alcance de la descripción está 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 una EZH2 aislada de tipo salvaje 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 seleccionado 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

5 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 la 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 de la mutante Y641 de EZH2 cuando la relación (a)/(b) es menor que la relación (c)/(d).

10 La presente descripción 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 de metiltransferasa de histona de EZH2.

15 Todavía otro aspecto de la descripción es un método para inhibir la conversión de H3-K27 a 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 a H3-K27 trimetilada.

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

20 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 se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta memoria, en la práctica o 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, regirá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

35 La Figura 2 es un gráfico que muestra curvas de crecimiento de células 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 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 bifásicas para las células tratadas con diferentes concentraciones de compuesto (es decir, fármacos).

40 La Figura 3 es una re-impresión 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 la LCC para un agente citotóxico. Obsérvese que para un compuesto citostático (grupo A), el valor de k_p nunca puede caer por debajo de cero.

45 La Figura 4 es un diagrama que muestra el crecimiento del tumor de ratones portadores de xenoinjerto WSU-DLCL2 tratadas con Compuesto 222 a lo largo de 27 días.

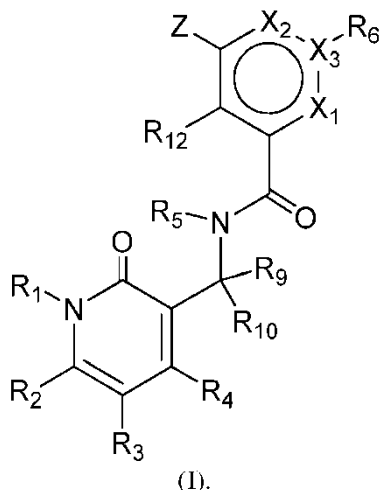
La Figura 5 es un diagrama que muestra la metilación global de H3K27me3 en tumores WSU-DLCL2 de ratones tratados con el Compuesto 222 o vehículo durante 27 días.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos de benceno sustituido, métodos de síntesis para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y diversos usos de los compuestos.

1. Compuestos de benceno sustituidos

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



5

En la fórmula:

X_1 es N o CR_{11} ;

X_2 es N o CR_{13} ;

X_3 es N o C, y cuando X_3 es N, R_6 está ausente;

10 Z es NR_7R_8 , OR_7 , $S(O)_aR_7$, o $CR_7R_8R_{14}$, en que a es 0, 1 o 2; cada uno de R_1 , R_5 , R_9 y R_{10} , 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;

15 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 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, azido; 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

20 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;

25 R_6 es H, halo, ciano, azido, OR_a , $-NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_bR_a$, $-S(O)_bNR_aR_b$, o RS_2 , en la que RS_2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H o RS_3 , y RS_3 es 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; 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 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de RS_2 , RS_3 y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente

30 sustituido con uno o más Q_2-T_2 , en donde Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 , cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_2 es H, halo, ciano, $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-C(O)NR_cR_d$, $-NR_dC(O)R_c$, $-NR_dC(O)OR_c$, $-S(O)_2R_c$, $-S(O)_2NR_cR_d$ o RS_4 , en donde cada uno de R_c y R_d es, independientemente, H o RS_5 , cada uno de RS_4 y RS_5 , 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_c y R_d , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de RS_4 , RS_5 y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_c y R_d está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, en donde Q_3 es un

35

- 5 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, O R_e, COOR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f y -C(O)NR_eR_f, cada uno de R_e y R_f son, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o Q₂-T₂ es oxo;
- 10 R₇ es -Q₄-T₄, en donde Q₄ es un enlace, enlazador alquilo C₁-C₄ o enlazador alqueno C₂-C₄, cada uno de los enlazadores opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₄ es H, halo, ciano, NR_gR_h, -OR_g, -C(O)R_g, -C(O)OR_g, -C(O)NR_gR_h, C(O)NR_gOR_h, -NR_gC(O)R_h, -S(O)₂R_g, o R_{S6}, en donde cada uno de R_g y R_h, independientemente, es H o R_{S7}, cada uno de R_{S6} y R_{S7} 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_{S6} y R_{S7} 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, alcoxi 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)_qR_q, en donde 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, alcoxi 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, excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo, o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo;
- 15 cada uno de R₈, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S8}, OR_{S8} o COOR_{S8}, en que R_{S8} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, y R_{S8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)OalquiloC₁-C₆, ciano, alcoxi 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 12 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 12 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos de heterocicloalquilo de 4 a 12 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, siendo R_m H o alquilo C₁-C₆, y T₆ es H, halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxi 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)_pR_p, en que p es 0, 1, ó 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, alcoxi 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 T₆ es H, halo, hidroxilo, o ciano; o -Q₆-T₆ es oxo; y
- 20 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)Oalquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi 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;
- 25 con la condición de que el compuesto no sea
- 30 N-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)furan-2-carboxamida,
 N,N'-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1,3-fenileno)diacetamida,
 N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-pivalamidobenzamida,
 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamido)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida,
 50 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxibenzamida,
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida,
 3-alil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4,5-dimetoxibenzamida,
 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxibenzamida,
 55 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzamida, o
 3-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-4-propoxibenzamida.

Por ejemplo, X₁ es CR₁₁ y X₂ es CR₁₃.

Por ejemplo, X₁ es CR₁₁ y X₂ es N.

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, X_3 es C.

- 5 Por ejemplo, X_3 es N y R_6 está ausente.

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 $S(O)_aR_7$, en que a es 0, 1 o 2.

- 10 Por ejemplo, Z es SR_7 .

Por ejemplo, R_6 es H.

Por ejemplo, R_6 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo).

Por ejemplo, R_6 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es CF_3 .

- 15 Por ejemplo, R_6 es alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es etenilo.

Por ejemplo, R_6 es etinilo.

- 20 Por ejemplo, R_6 es etinilo sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, en donde Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 y T_2 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tiano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

- 25 Por ejemplo, R_6 es azido.

Por ejemplo, R_6 es ciano.

Por ejemplo, R_6 es $C(O)H$.

Por ejemplo, R_6 es OR_a o $-C(O)R_a$.

- 30 Por ejemplo, R_a es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tiano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares), que está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

- 35 Por ejemplo, R_6 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tiano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-

tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 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 morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

- 5 Por ejemplo, R_6 es piperidinilo, 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo o pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

- 10 Por ejemplo, R_6 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, y $-Q_2-T_2$ es oxo, o Q_2 es un enlace y T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-S(O)_2R_c$, alquilo C_1-C_6 , o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$ cuando R_c o R_d no es H.

Por ejemplo, R_6 es $-NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-SR_a$, $-S(O)_2R_a$ o $-S(O)_2N_aR_b$.

Por ejemplo, cada uno de R_a y R_b es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, uno de R_a y R_b es H.

- 15 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, 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 morfolinilo, y similares) y el anillo está opcionalmente
20 sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, $-Q_2-T_2$ no es H.

Por ejemplo, $-Q_2-T_2$ es oxo.

Por ejemplo, Q_2 es un enlace.

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

- 25 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, incluyendo pero no limitado 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.

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

- 30 Por ejemplo, T_2 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 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 morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o
35 más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$ o $-S(O)_2R_c$.

- 40 Por ejemplo, R_c es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 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 morfolinilo, y similares), que está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

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

Por ejemplo, R_c es H.

Por ejemplo, R_d es H.

- 5 Por ejemplo, R_c y R_d , 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 al átomo de N (p. ej., azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, 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 morfolino, y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, Q_2 es un enlace y T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-S(O)_2R_c$, alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$ cuando R_c o R_d no es H.

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

- 15 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 alquilo enlazador 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_e , $COOR_e$, $-S(O)_2R_e$, $-NR_eR_f$ o $-C(O)NR_eR_f$.

Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

- 20 Por ejemplo, Q_3 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 y T_3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , halo, OR_e , $-S(O)_2R_e$, $-NR_eR_f$, y $-C(O)NR_eR_f$.

Por ejemplo, Q_3 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 y T_3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , OR_e , $-S(O)_2R_e$, o $-NR_eR_f$.

Por ejemplo, R_e es H.

- 25 Por ejemplo, R_f es H.

Por ejemplo, R_7 no es H.

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

Por ejemplo, R_7 es $-C(O)R_g$, en donde R_g es cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 .

- 30 Por ejemplo, R_7 es arilo C_6-C_{10} 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 $-Q_5-T_5$.

- 35 Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3,3] heptanilo y morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más -Q -T₅.

5 Por ejemplo, R₇ es heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros tal como 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo (p. ej., 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo), 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo (p. ej., 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo), 1-oxaespiro[4.5]decanilo (p. ej., 1-oxaespiro[4.5]decan-8-ilo o 1-oxaespiro[4.5]decan-2-ona-8-ilo), 1-aza-espiro[4.5]decanilo (p. ej., 1-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo o 1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona-8-ilo), 3'H-espiro [ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo (p. ej., 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-3'-ona-4-ilo), 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo (p. ej., 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-ilo o 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-7'-ona-4-ilo) o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo (p. ej., 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ona-4-ilo) , cada uno 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.

15 Por ejemplo, R₇ es pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo, o ciclohexilo, 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, Q₅ es NHC(O) y T₅ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Por ejemplo, -Q₅ -T₅ es oxo.

20 Por ejemplo, T₄ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C₃-C₈ o arilo C₆-C₁₀, y uno o más -Q₅-T₅ son oxo.

Por ejemplo, R₇ es 1-óxido-tetrahydro-2H-tiopiranilo o 1,1-dióxido-tetrahydro-2H-tiopiranilo.

Por ejemplo, R₇ es ciclohexanonilo, p. ej., ciclohexanon-4-ilo.

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

25 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 un enlace y T₅ es de 5 ó 6 miembros heteroarilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, T₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈.

30 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.

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.

35 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.

40 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es S(O)_aR₇, en donde a es 0, 1 o 2 y R₇ es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo), cicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, morfolinilo, 1,4-

dioxaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-aza-espiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares) y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

- 5 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es OR₇, en donde R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-aza-espiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares) y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₁₁ es H.

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

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

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

Por ejemplo, R₁ es H.

Por ejemplo, R₁ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con azido, halo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o arilo C₆-C₁₀.

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

Por ejemplo, R₁₂ es metilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etilo o propenilo.

Por ejemplo, R₁₂ es metoxilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etenilo.

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

Por ejemplo, R₈ es metilo.

Por ejemplo, R₈ es etilo.

Por ejemplo, R₈ es propilo.

Por ejemplo, R₈ es etenilo o propenilo.

- 30 Por ejemplo, R₈ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (p. ej., F, Cl o Br), hidroxilo o alcoxilo C₁-C₆

Por ejemplo, R₈ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares).

- 35 Por ejemplo, R₈ es piperidino.

Por ejemplo, R_8 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, y R_7 es $-Q_4-T_4$, en que Q_4 es un enlace o enlazador alquilo C_1-Ca y T_4 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

5 Por ejemplo, Z es NR_7R_8 o $CR_7R_8R_{14}$, en donde R_7 y R_8 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespirodecano[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, morfolino, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, y similares) o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$.

10 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-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, y ciclohexano, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_6-T_6$.

Por ejemplo, Z es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-ilo, pirrolidin-2,5-diona-1-ilo o piperidina-2,6-diona-1-ilo.

Por ejemplo, uno o más $-Q_6-T_6$ es oxo.

15 Por ejemplo, T_6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q_6 es un enlace y T_6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q_6 es CO, $S(O)_2$ o $NHC(O)$; y T_6 es alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

20 Por ejemplo, T_6 es alquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino o cicloalquilo C_3-C_8 .

Por ejemplo, Q_6 es enlazador alquilo C_1-C_3 y T_6 es H o arilo C_6-C_{10} .

Por ejemplo, Q_6 es enlazador alquilo C_1-C_3 y T_6 es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o $S(O)_pR_p$.

25 Por ejemplo, cada uno de R_p y R_q , independientemente, es alquilo C_1-C_6 .

30 Por ejemplo, R_6 es $-S(O)_bR_a$ o azido, en que b es 0, 1 o 2 y R_a es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; y Z es NR_7R_8 , en que R_7 es cicloalquilo C_3-C_8 (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaespiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaespiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo y similares), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$; y R_8 es H o alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo).

40 Por ejemplo, R_6 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es NR_7R_8 o $CR_7R_8R_{14}$, en donde R_7 y R_8 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahidro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-ilo, pirrolidin-2,5-diona-1-ilo, piperidin-2,6-diona-1-ilo y similares) o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$.

Por ejemplo, R_{13} es H o metilo.

Por ejemplo, R₁₃ es H.

Por ejemplo, R₃ es H.

Por ejemplo, cada uno de R₅, R₉ y R₁₀ es H.

5 En otro aspecto, la presente descripción representa un compuesto de benceno sustituido de Fórmula (I) anterior o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en que

X₁ es N o CR₁₁;

X₂ es N o CR₁₃;

X₃ es N o C, y cuando X₃ es N, R₆ está ausente;

Z es NR₇R₈, OR₇, S(O)_aR₇, o CR₇R₈R₁₄, en que a 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 alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, azido; 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,

20 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;

25 R₆ es H, halo, ciano, azido, OR_a, -NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b, o R_{S2}, en la que R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H o R_{S3}, y R_{S3} 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; 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 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_{S2}, R_{S3} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente

30 sustituido con uno o más Q₂-T₂, en donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)R_c, -C(O)OR_c, -C(O)NR_cR_d, -NR_dC(O)R_c, -NR_dC(O)OR_c, -S(O)₂R_c, -S(O)₂NR_cR_d o R_{S4}, en donde cada uno de R_c y R_d es, independientemente, H o R_{S5}, cada uno de R_{S4} y R_{S5}, 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_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S4}, R_{S5} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_c y R_d 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, o R_e, COOR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f y -C(O)NR_eR_f, cada uno de R_e y R_f son, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o Q₂-T₂ es oxo;

45 R₇ es -Q₄-T₄, en donde Q₄ es un enlace, enlazador alquilo C₁-C₄ o enlazador alqueno C₂-C₄, cada uno de los enlazadores opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₄ es H, halo, ciano, NR_gR_h, -OR_g, -C(O)R_g, -C(O)OR_g, -C(O)NR_gR_h, C(O)NR_gOR_h, -NR_hC(O)R_g, -S(O)₂R_g, o R_{S6}, en donde cada uno de R_g y R_h, independientemente, es H o R_{S7}, cada uno de R_{S6} y R_{S7} 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_{S6} y R_{S7} 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)_qR_q, en donde 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

50 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 y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo, o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo; con la condición de que (i) R₇

no sea $C(O)R_g$ o $-S(O)_2R_g$ cuando Z es NR_7R_8 ; (ii) R_7 no sea alquilo C_1-C_6 cuando Z es OR_7 y (iii) R_7 no es H;

5 cada uno de R_8 , R_{11} , R_{12} y R_{13} , independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S8} , OR_{S8} o $COOR_{S8}$, en que R_{S8} 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, amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino, y R_{S8} está
 10 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 12 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de C al que están
 15 unidos, forman cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos de heterocicloalquilo de 4 a 12 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 , siendo R_m 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
 20 p es 0, 1, ó 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, 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, excepto cuando T_6 es H, halo, hidroxilo, o ciano; o $-Q_6-T_6$ es oxo; y
 25 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.

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.

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

30 Por ejemplo, X_1 es N y X_2 es N.

Por ejemplo, X_3 es C.

Por ejemplo, X_3 es N y R_6 está ausente.

Por ejemplo, Z es NR_7R_8 .

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

35 Por ejemplo, Z es OR_7 .

Por ejemplo, Z es $S(O)_aR_7$, en que a es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, Z es SR_7 .

Por ejemplo, R_6 es H.

Por ejemplo, R_6 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo).

40 Por ejemplo, R_6 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es CF_3 .

Por ejemplo, R_6 es alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es etenilo.

Por ejemplo, R_6 es etinilo.

5 Por ejemplo, R_6 es etinilo sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, en donde Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 y T_2 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, R_6 es azido.

10 Por ejemplo, R_6 es ciano.

Por ejemplo, R_6 es $C(O)H$.

Por ejemplo, R_6 es OR_a o $-C(O)R_a$.

15 Por ejemplo, R_a es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares), que está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

20 Por ejemplo, R_6 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

25 Por ejemplo, R_6 es piperidino, 2,2,6,6-tetrametil-piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, morfolino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano o pirrolidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

30 Por ejemplo, R_6 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, y $-Q_2-T_2$ es oxo, o Q_2 es un enlace y T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-S(O)_2R_c$, alquilo C_1-C_6 , o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$ cuando R_c o R_d no es H.

Por ejemplo, R_6 es $-NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-SR_a$, $-S(O)_2R_a$ o $-S(O)_2NR_b$.

Por ejemplo, cada uno de R_a y R_b es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, uno de R_a y R_b es H.

35 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-tetrahidropiridinilo, piperazino, 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 morfolino, y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

40 Por ejemplo, $-Q_2-T_2$ no es H.

Por ejemplo, $-Q_2-T_2$ es oxo.

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 $-Q_3-T_3$.

5 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, incluyendo pero no limitado 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.

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

10 Por ejemplo, T_2 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$ o $-S(O)_2R_c$.

15 Por ejemplo, R_c es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares), que está opcionalmente sustituido
20 con uno o más $-Q_3-T_3$.

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

Por ejemplo, R_c es H.

Por ejemplo, R_d es H.

25 Por ejemplo, R_c y R_d , 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 al átomo de N (p. ej., azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, 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 morfolino, y similares) y el anillo está opcionalmente
30 sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

Por ejemplo, Q_2 es un enlace y T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-S(O)_2R_c$, alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$ cuando R_c o R_d no es H.

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 alquilo enlazador 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_e , $COOR_e$, $-S(O)_2R_e$, $-NR_eR_f$ o $-C(O)NR_eR_f$.

Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

Por ejemplo, Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ y T₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, halo, OR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f, y -C(O)NR_eR_f.

Por ejemplo, Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ y T₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, OR_e, -S(O)₂R_e, o -NR_eR_f.

5 Por ejemplo, R_e es H.

Por ejemplo, R_f es H.

Por ejemplo, R₇ no es H.

Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_g.

10 Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_g, en donde R_g es cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalquilo C₃-C₈.

Por ejemplo, R₇ es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más -Q -T₅.

20 Por ejemplo, R₇ es heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros tal como 1,4-dioxaespiro[4.5]decano (p. ej., 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo), 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (p. ej., 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo), 1-oxaespiro[4.5]decano (p. ej., 1-oxaespiro[4.5]decan-8-ilo o 1-oxaespiro[4.5]decan-2-ona-8-ilo), 1-aza-espiro[4.5]decano (p. ej., 1-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo o 1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona-8-ilo), 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo (p. ej., 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-3'-ona-4-ilo), 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo (p. ej., 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-ilo o 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-7'-ona-4-ilo) o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo (p. ej., 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ona-4-ilo), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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

Por ejemplo, R₇ es isopropilo.

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

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

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

Por ejemplo, -Q₅-T₅ es oxo.

Por ejemplo, T₄ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C₃-C₈ o arilo C₆-C₁₀, y uno o más -Q₅-T₅ son oxo.

Por ejemplo, R₇ es 1-óxido-tetrahydro-2H-tiopirano o 1,1-dióxido-tetrahydro-2H-tiopirano.

Por ejemplo, R₇ es ciclohexanono, p. ej., ciclohexano-4-ilo.

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

5 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 un enlace y T₅ es de 5 ó 6 miembros heteroarilo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino, T₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈.

10 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.

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.

15 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.

20 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es S(O)_aR₇, en donde a es 0, 1 o 2 y R₇ es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo), cicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tiano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaespiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares) y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

25 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es OR₇, en donde R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tiano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaespiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares) y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₁₁ es H.

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

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

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

Por ejemplo, R₁ es H.

40 Por ejemplo, R₁ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con azido, halo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o arilo C₆-C₁₀.

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

Por ejemplo, R₁₂ es metilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etilo o propenilo.

Por ejemplo, R₁₂ es metoxilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etenilo.

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

Por ejemplo, R₈ es metilo.

Por ejemplo, R₈ es etilo.

Por ejemplo, R₈ es propilo.

Por ejemplo, R₈ es etenilo o propenilo.

- 10 Por ejemplo, R₈ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (p. ej., F, Cl o Br), hidroxilo o alcóxilo C₁-C₆

Por ejemplo, R₈ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares).

- 15

Por ejemplo, R₈ es piperidino.

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

- 20 Por ejemplo, Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄, en donde R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespirodecano[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, morfolino, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano, y similares) o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆.

- 25

Por ejemplo, el anillo formado por R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano, y ciclohexeno, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₆-T₆.

- 30 Por ejemplo, Z es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-ilo, pirrolidin-2,5-diona-1-ilo o piperidina-2,6-diona-1-ilo.

Por ejemplo, uno o más -Q₆-T₆ es oxo.

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

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

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

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

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.

- 5 Por ejemplo, R₆ es -S(O)_bR_a o azido, en que b es 0, 1 o 2 y R_a es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y Z es NR₇R₈, en que R₇ es cicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, (p. ej., azetidino, oxetano, tetrahydro, piperidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopyranilo, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaspiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo y similares), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅; y R₈ es H o alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo).
- 10
- 15 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄, en donde R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetano, tetrahydro, piperidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopyranilo, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-ilo, piperidino-2,5-diona-1-ilo, piperidino-2,6-diona-1-ilo y similares) o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆.
- 20

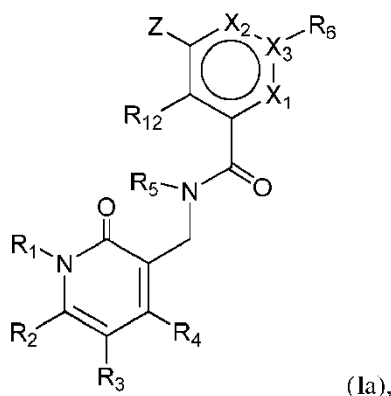
Por ejemplo, R₁₃ es H o metilo.

Por ejemplo, R₁₃ es H.

- 25 Por ejemplo, R₃ es H.

Por ejemplo, cada uno de R₅, R₉ y R₁₀ es H.

La presente descripción proporciona los compuestos de Fórmula (Ia)



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

- 30 X₁ es N o CR₁₁;
 X₂ es N o CR₁₃;
 X₃ es N o C, y cuando X₃ es N, R₆ está ausente;
 Z es NR₇R₈, OR₇, S(O)_aR₇, o CR₇R₈R₁₄, en que a es 0, 1 o 2;

cada uno de R₁ y R₅, 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;

5 cada uno de R₂, R₃ y R₄, independientemente, es -Q₁-T₁, en que Q₁ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, azido; o R_{S1}, en el que R_{S1} es alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₆, alquinilo 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,

10 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;

15 R₆ es H, halo, ciano, azido, OR_a, -NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S2}, en la que R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H o R_{S3}, y R_{S3} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-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 heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_{S2}, R_{S3} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más Q₂-T₂, en donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, cada uno

20 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)R_c, -C(O)OR_c, -C(O)NR_cR_d, -NR_dC(O)R_c, -NR_dC(O)OR_c, -S(O)₂R_c, -S(O)₂NR_cR_d o R_{S4}, en donde cada uno de R_c y R_d es, independientemente, H o R_{S5}, cada uno de R_{S4} y R_{S5}, 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_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S4}, R_{S5} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_c y R_d está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, cada uno

25 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_e, COOR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f y -C(O)NR_eR_f, cada uno de R_e y R_f son, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o Q₂-T₂ es oxo; o

30 R₆ es H, halo, ciano, azido, -NR_aR_b, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)_bR_a, -S(O)_bNR_aR_b o R_{S2}, en que R_{S2} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, b es 0, 1 o 2, cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H o R_{S3}, y R_{S3} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 14 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 heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_{S2}, R_{S3} y el

35 anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b, está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂, en donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)R_c, -C(O)OR_c, -C(O)NR_cR_d, -NR_dC(O)R_c, -NR_dC(O)OR_c, -S(O)₂R_c, -S(O)₂NR_cR_d o R_{S4}, en que cada uno de R_c y R_d es, independientemente, H o R_{S5}, cada uno de R_{S4} y R_{S5}, 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_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S4}, R_{S5} y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_c y R_d está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃, en donde Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, cada uno

40 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_e, COOR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f, y -C(O)NR_eR_f, cada uno de R_e y R_f son independientemente H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o Q₂-T₂ es oxo;

45 R₇ es -Q₄-T₄, en donde Q₄ es un enlace, enlazador alquilo C₁-C₄ o enlazador alquenilo C₂-C₄, cada uno de los enlazadores opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₄ es H, halo, ciano, NR_gR_h, -OR_g, -C(O)R_g, -C(O)OR_g, -C(O)NR_gR_h, C(O)NR_gOR_h, -NR_gC(O)R_h, -S(O)₂R_g, o R_{S6}, en donde cada uno de R_g y R_h, independientemente, es H o R_{S7}, cada uno de R_{S6} y R_{S7} es, independientemente, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo 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_{S6} y R_{S7} 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-

50

55

60

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)_qR_q, en donde 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
5 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 y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo, o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo; o R₇ es -Q₄-T₄, en que Q₄ es un enlace, enlazador alquilo C₁-C₄ o enlazador alqueno C₂-C₄, cada enlazador
10 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₄ es H, halo, ciano, NR_gR_h, -OR_g, -C(O)R_g, -C(O)OR_g, -C(O)NR_gR_h, -C(O)NR_gOR_h, -NR_gC(O)R_h, -S(O)₂R_g, o R_{S6}, en que cada uno de R_g y R_h es independientemente, H o R_{S7}, cada uno de R_{S6} y R_{S7} 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_{S6} y R_{S7} está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅, en donde
15 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)_qR_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
20 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 y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo, o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo; con la condición de que (i) R₇ no sea C(O)R_g o -S(O)₂R_g cuando Z es NR₇R₈; (ii) R₇ no sea alquilo C₁-C₆ cuando Z es OR₇ y (iii) R₇ no sea H; cada uno de R₈, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S8}, OR_{S8} o
25 COOR_{S8}, en que R_{S8} 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_{S8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(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 12 miembros que
30 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 12 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos de heterocicloalquilo de 4 a 12 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, siendo R_m H o alquilo C₁-C₆, y T₆ es H, halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo,
35 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)_pR_p, en que p es 0, 1, ó 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-
40 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 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)alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquil
45 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;

con la condición de que el compuesto no sea

50 N-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)furan-2-carboxamida,
N,N'-(5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1,3-fenileno)diacetamida,
N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-pivalamidobenzamida,
3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamido)-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-
il)metil)benzamida,
55 N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxibenzamida,
N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida,
3-alil-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4,5-dimetoxibenzamida,
4-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-cloro-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxibenzamida,
3-cloro-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzamida, o
60 3-bromo-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-4-propoxibenzamida.

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.

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

5 Por ejemplo, X_1 es N y X_2 es N.

Por ejemplo, X_3 es C.

Por ejemplo, X_3 es N y R_6 está ausente.

Por ejemplo, Z es NR_7R_8 .

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

10 Por ejemplo, Z es OR_7 .

Por ejemplo, Z es $S(O)_aR_7$, en que a es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, Z es SR_7 .

Por ejemplo, R_6 es H.

Por ejemplo, R_6 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo).

15 Por ejemplo, R_6 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es CF_3 .

Por ejemplo, R_6 es alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

Por ejemplo, R_6 es etenilo.

20 Por ejemplo, R_6 es etinilo.

Por ejemplo, R_6 es etinilo sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, en donde Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 y T_2 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

25

Por ejemplo, R_6 es azido.

Por ejemplo, R_6 es ciano.

Por ejemplo, R_6 es $C(O)H$.

30 Por ejemplo, R_6 es OR_a o $-C(O)R_a$.

Por ejemplo, R_a es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares), que está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.

35

- Por ejemplo, R_6 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.
- 5 Por ejemplo, R_6 es piperidino, 2,2,6,6-tetrametil-piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, morfolino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano o pirrolidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.
- 10 Por ejemplo, R_6 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, y $-Q_2-T_2$ es oxo, o Q_2 es un enlace y T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-S(O)_2R_c$, alquilo C_1-C_6 , o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$ cuando R_c o R_d no es H.
- Por ejemplo, R_6 es $-NR_aR_b$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-SR_a$, $-S(O)_2R_a$ o $-S(O)_2NR_aR_b$.
- 15 Por ejemplo, cada uno de R_a y R_b es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.
- 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-tetrahidropiridinilo, piperazino, 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 morfolino, y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$.
- 20 Por ejemplo, $-Q_2-T_2$ no es H.
- Por ejemplo, $-Q_2-T_2$ es oxo.
- 25 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, incluyendo pero no limitado a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.
- 30 Por ejemplo, T_2 es fenilo.
- 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, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.
- 35 Por ejemplo, T_2 es $-OR_c$, $-NR_cR_d$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$ o $-S(O)_2R_c$.
- Por ejemplo, R_c es alquilo C_1-C_6 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-
- 40

azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo y morfolinilo, y similares), que está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

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

5 Por ejemplo, R_c es H.

Por ejemplo, R_d es H.

10 Por ejemplo, R_c y R_d, 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 al átomo de N (p. ej., azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, 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 morfolinilo, y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

15 Por ejemplo, Q₂ es un enlace y T₂ es -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)R_c, -C(O)OR_c, -S(O)₂R_c, alquilo C₁-C₆ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃ cuando R_c o R_d no es H.

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 alquilo enlazador C₁-C₃ no sustituido o sustituido.

20 Por ejemplo, T₃ es H, halo, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, alquilo C₁-C₃, OR_e, COOR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f o -C(O)NR_eR_f.

Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

Por ejemplo, Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ y T₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, halo, OR_e, -S(O)₂R_e, -NR_eR_f, y -C(O)NR_eR_f.

25 Por ejemplo, Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ y T₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, OR_e, -S(O)₂R_e, o -NR_eR_f.

Por ejemplo, R_e es H.

Por ejemplo, R_f es H.

Por ejemplo, R₇ no es H.

Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_g.

30 Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_g, en donde R_g es cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, cicloalquilo C₃-C₈.

Por ejemplo, R₇ es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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.

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

- 5 Por ejemplo, R_7 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, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 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 morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $Q_5 - T_5$.
- 10 Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros tal como 1,4-dioxaespiro[4.5]decano (p. ej., 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo), 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (p. ej., 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo), 1-oxaespiro[4.5]decano (p. ej., 1-oxaespiro[4.5]decan-8-ilo o 1-oxaespiro[4.5]decan-2-ona-8-ilo), 1-aza-espiro[4.5]decano (p. ej., 1-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo o 1-aza-espiro[4.5]decan-2-ona-8-ilo), 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo (p. ej., 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-3'-ona-4-ilo), 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo (p. ej., 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-ilo o 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-7'-ona-4-ilo) o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo (p. ej., 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-3'-ona-4-ilo) , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5 - T_5$.
- 15 Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5 - T_5$.
- Por ejemplo, R_7 es isopropilo.
- Por ejemplo, R_7 es pirrolidino, piperidino, tetrahidropirano, ciclopentilo, o ciclohexilo, cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_5 - T_5$.
- 20 Por ejemplo, R_7 es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_5 - T_5$.
- Por ejemplo, Q_5 es $NHC(O)$ y T_5 es alquilo $C_1 - C_6$ o alcoxi $C_1 - C_6$.
- Por ejemplo, $-Q_5 - T_5$ es oxo.
- Por ejemplo, T_4 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo $C_3 - C_8$ o arilo $C_6 - C_{10}$, y uno o más $-Q_5 - T_5$ son oxo.
- 25 Por ejemplo, R_7 es 1-óxido-tetrahydro-2H-tiopirano o 1,1-dióxido-tetrahydro-2H-tiopirano.
- Por ejemplo, R_7 es ciclohexanonilo, p. ej., ciclohexanon-4-ilo.
- 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, Q_5 es un enlace y T_5 es alquilo $C_1 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_8$ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.
- 30 Por ejemplo, Q_5 es un enlace y T_5 es de 5 ó 6 miembros heteroarilo, amino, mono-alquil $C_1 - C_6$ -amino, di-alquil $C_1 - C_6$ -amino, T_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi $C_1 - C_6$ o cicloalquilo $C_3 - C_8$.
- 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.
- 35 Por ejemplo, T_5 es alquilo $C_1 - C_6$ o alcoxi $C_1 - C_6$, cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alcoxi $C_1 - C_6$, amino, mono-alquil $C_1 - C_6$ -amino, di-alquil $C_1 - C_6$ -amino o cicloalquilo $C_3 - C_8$.
- Por ejemplo, Q_5 es enlazador alquilo $C_1 - C_3$ y T_5 es H o arilo $C_6 - C_{10}$.
- Por ejemplo, Q_5 es enlazador alquilo $C_1 - C_3$ y T_5 es cicloalquilo $C_3 - C_8$, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o $S(O)_q R_q$.
- 40 Por ejemplo, R_6 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es $S(O)_a R_7$, en donde a es 0, 1 o 2 y R_7 es alquilo $C_1 - C_6$ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo), cicloalquilo $C_3 - C_8$ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o

5 cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaspiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares) y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

10 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es OR₇, en donde R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolino, 1,4-dioxaspiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaspiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares) y R₇ está
15 opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

Por ejemplo, R₁₁ es H.

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

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

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

Por ejemplo, R₁ es H.

Por ejemplo, R₁ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con azido, halo, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino, di-alquil C₁-C₆-amino o arilo C₆-C₁₀.

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

25 Por ejemplo, R₁₂ es metilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etilo o propenilo.

Por ejemplo, R₁₂ es metoxilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etenilo.

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

30 Por ejemplo, R₈ es metilo.

Por ejemplo, R₈ es etilo.

Por ejemplo, R₈ es propilo.

Por ejemplo, R₈ es etenilo o propenilo.

35 Por ejemplo, R₈ es alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo (p. ej., F, Cl o Br), hidroxilo o alcoxilo C₁-C₆

Por ejemplo, R₈ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido (p. ej., azetidino, oxetano, tietano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-

tiopirano, 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 morfolinilo, y similares).

Por ejemplo, R_8 es piperidinilo.

5 Por ejemplo, R_8 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, y R_7 es $-Q_4-T_4$, en que Q_4 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_4 y T_4 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

10 Por ejemplo, Z es NR_7R_8 o $CR_7R_8R_{14}$, en donde R_7 y R_8 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (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, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespirodecano[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, morfolinilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano, y similares) o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$.

15 Por ejemplo, el anillo formado por R_7 y R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, y ciclohexenilo, cada uno opcionalmente sustituido con un $-Q_6-T_6$.

Por ejemplo, Z es 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano-8-ilo, pirrolidin-2,5-diona-1-ilo o piperidina-2,6-diona-1-ilo.

Por ejemplo, uno o más $-Q_6-T_6$ es oxo.

Por ejemplo, T_6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

20 Por ejemplo, Q_6 es un enlace y T_6 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, Q_6 es CO, $S(O)_2$ o $NHC(O)$; y T_6 es alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

Por ejemplo, T_6 es alquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino, di-alquil C_1-C_6 -amino o cicloalquilo C_3-C_8 .

25 Por ejemplo, Q_6 es enlazador alquilo C_1-C_3 y T_6 es H o arilo C_6-C_{10} .

Por ejemplo, Q_6 es enlazador alquilo C_1-C_3 y T_6 es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o $S(O)_pR_p$.

Por ejemplo, cada uno de R_p y R_q , independientemente, es alquilo C_1-C_6 .

30 Por ejemplo, R_6 es $-S(O)_bR_a$ o azido, en que b es 0, 1 o 2 y R_a es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; y Z es NR_7R_8 , en que R_7 es cicloalquilo C_3-C_8 (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 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, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolinilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decano, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano, 1-oxaespiro[4.5]decano, 1-aza-espiro[4.5]decano, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo y similares), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$; y R_8 es H o alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo).

40 Por ejemplo, R_6 es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es NR_7R_8 o $CR_7R_8R_{14}$, en donde R_7 y R_8 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (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, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 1,4-dioxa-8-

aza-espiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, pirrolidin-2,5-diona-1-ilo, piperidin-2,6-diona-1-ilo y similares) o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆.

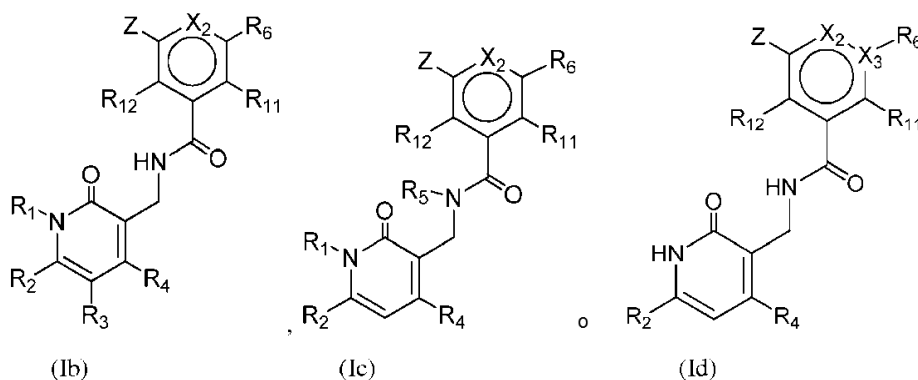
Por ejemplo, R₁₃ es H o metilo.

Por ejemplo, R₁₃ es H.

5 Por ejemplo, R₃ es H.

Por ejemplo, cada uno de R₅, R₉ y R₁₀ es H.

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



10 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en el que Z, X₂, X₃, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₁ y R₁₂ son como se definen en el presente documento para la Fórmula (I).

Sin embargo, otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) son aquellos de fórmula (Ie) como se describe anteriormente.

Además de las características anteriormente descritas de los compuestos de esta descripción en su caso, los compuestos de Fórmula (Ie) pueden incluir una o más de las siguientes características:

15 Por ejemplo, R₁ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; R₇ es -Q₄-T₄, en que Q₄ es un enlace o un enlazador alquilo C₁-C₄, y T₄ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, C(O)-alquilo C₁-C₆, C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y oxetano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y -Q₅-T₅; R₈ es H o alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y R₁₂ es halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆.

20

Por ejemplo, Z es NR₇R₈ o SR₇; R₆ es H, halo, ciano, OR_a, -C(O)NR_aR_b, -S(O)₂R_a, o RS₂; en donde R_{s2} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y en donde 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 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_{s2} y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂; en donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, y T₂ es H, halo, -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)Oalquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆, en que cada uno de R_c y R_d es, independientemente, H o alquilo C₁-C₆, o R_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional y 0 o 1 sustituyentes alquilo C₁-C₆; R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino y oxetano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y -Q₅-T₅; y R₁₂ es halo o alquilo C₁-C₆.

25

30

Por ejemplo, R₂, R₄ y R₁₂ son, cada uno independientemente, alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.

Por ejemplo, R₇ es ciclohexilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidinilo, pirrolidinilo, oxetano, azetidino, 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo, 1-oxaespiro[4.5]decan-8-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-

isobenzofuran]-4-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-ilo o 1-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, cada uno sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

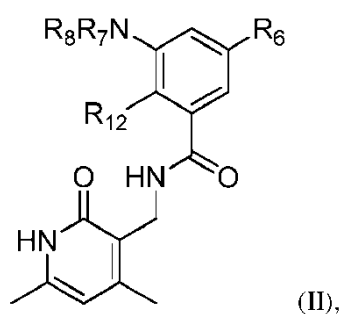
5 Por ejemplo, Z se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo y ciclohexenilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₆-T₆.

10 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo, y yodo) y Z es S(O)_aR₇, en que a es 0 y R₇ es alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo), cicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, morfolinilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-aza-espiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-il o, y similares) y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

15 Por ejemplo, R₆ es -S(O)_bR_a o azido, en que b es 0, 1, o 2 y R_a es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y Z es NR₇R₈, en que R₇ es cicloalquilo C₃-C₈ (p. ej., ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros (p. ej., azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, morfolinilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-aza-espiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo o 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅; y R₈ es H o alquilo C₁-C₆ (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo o t-butilo).

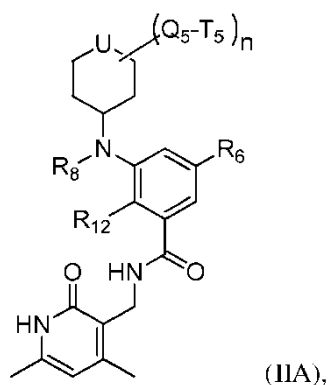
25 Por ejemplo, R₆ es halo (p. ej., flúor, cloro, bromo y yodo) y Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄, en donde R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos (p. ej., azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-ilo, pirrolidin-2,5-diona-1-ilo, piperidin-2,6-diona-1-ilo y similares) o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆.

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



35 o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en donde R₆, R₇, R₈ y R₁₂ se definen en esta memoria.

Todavía otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye aquellos de fórmula (IIA):



o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde n es 0, 1 o 2; U es O, S, NQ₅-T₅, o CH-Q₅-T₅; R₁₂ es Cl, Br o metilo; y R₆, R₇, R₈, Q₅ y T₅ se definen en esta memoria.

5 Además de las características anteriormente descritas de los compuestos de esta descripción en su caso, los compuestos de Fórmula (II) o (IIA) pueden incluir una o más de las siguientes características:

Por ejemplo, Q₅ es un enlace y T₅ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, amino, mono-alquil C₁-C₆-amino o di-alquil C₁-C₆-amino, T₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈.

10 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 12 miembros.

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 12 miembros o S(O)_qR_q.

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

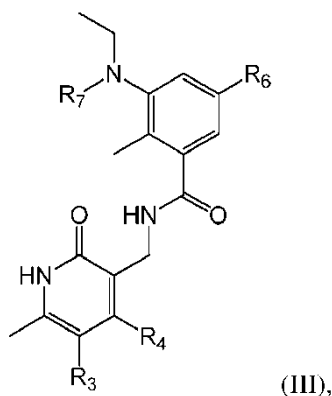
Por ejemplo, uno o más -Q₅-T₅ son oxo.

Por ejemplo, U es CH-Q₅-T₅ y n es 0.

Por ejemplo, uno o más -Q₆-T₆ son oxo.

Por ejemplo, Q₆ es un enlace o C(O) y T₆ es alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

20 Todavía otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye aquellos de fórmula (III):



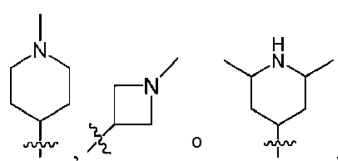
- o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en donde R_7 es un heterocicloalquilo de 4 ó 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y está sustituido con uno o dos grupos metilo o un grupo i-propilo; R_3 es H o F; R_4 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o CF_3 , y R_6 es CF_3 , Cl o F, con la condición de que cuando R_4 es metilo, (1) R_6 es CF_3 , o (2) R_3 es F, o (3) R_6 es CF_3 y R_3 es F; o (4) R_6 es F o Cl y R_7 es un heterocicloalquilo de 6 miembros que tiene sólo un nitrógeno y está sustituido con dos grupos metilo.

Además de las características anteriormente descritas de los compuestos de esta descripción en su caso, los compuestos de Fórmula (III) pueden incluir una o más de las siguientes características:

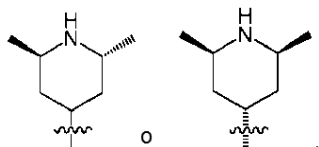
Por ejemplo, R_7 es un heterocicloalquilo de 4 ó 6 miembros que tiene uno y sólo un heteroátomo en el anillo y el heteroátomo es nitrógeno.

- 10 Por ejemplo, R_7 no está sustituido adicionalmente, además de los uno o dos grupos metilo o el grupo i-propilo.

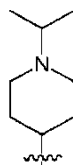
Por ejemplo, R_7 es



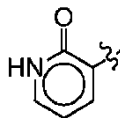
Por ejemplo, R_7 es



- 15 Por ejemplo, R_7 es



Compuestos representativos de la presente descripción incluyen compuestos listados en la Tabla 1. En la tabla de abajo, cada aparición de



- 20 debe interpretarse como

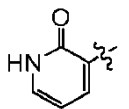


Tabla 1

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
1		5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	446,2
2		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida	462,2
3		5-cloro-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	416,4
4		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-pivaloilpiperidin-4-il)amino)benzamida	545,2
5		5-bromo-3-ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	460,1
6		3-((4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	516,9
7		5-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	402,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
8		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida	417,3
9		3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	475,1
10		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	462,2
11		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-metilisobutiramido)benzamida	404,2
12		5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	460,1
13		2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	422,1
14		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	418,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
15		<p>(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</p>	575,8
16		<p>3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida</p>	463,4
17		<p>3-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida</p>	503,2
18		<p>3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida</p>	465,4
19		<p>5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida</p>	466,1
20		<p>3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida</p>	436,2
21		<p>3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida</p>	368,2

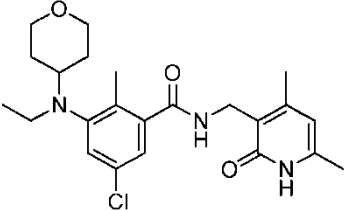
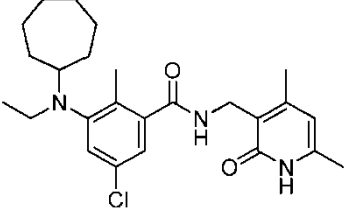
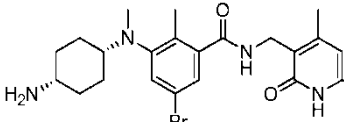
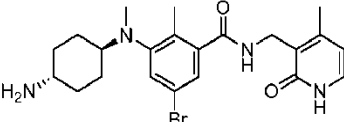
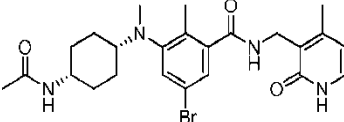
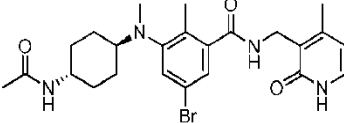
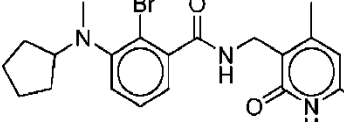
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
22		3-((4-acetamidociclohexil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	503,1
23		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida	431,3
24		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((1-pivaloilpiperidin-4-il)amino)benzamida	531,1
25		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida	505,4
26		(4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo	562,2
27		3-((4-aminociclohexil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	461,1
28		5-bromo-3-(ciclohexilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	446,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
29		3-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	489,2
30		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida	475,02
31		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isopropil(metil)amino)-2-metilbenzamida	420,2
32		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	447,9
33		5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	432,1
34		4-(2-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	490,3
35		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-4-ilamino)benzamida	447,1

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
36		5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,4-dimetilbenzamida	460,1
37		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida	460,96
38		2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(piperidin-4-iloxi)benzamida	390,1
39		2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)oxi)benzamida	468,1
40		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-metilacetamido)benzamida	376,2
41		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isopropilamino)-2-metilbenzamida	406,1
42		3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida	491,2

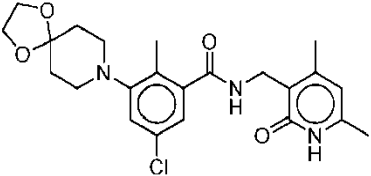
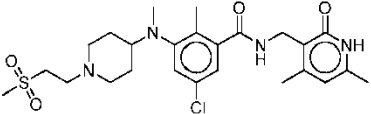
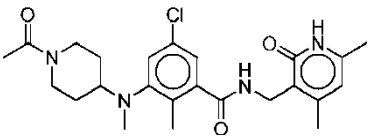
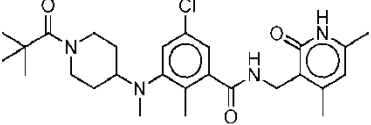
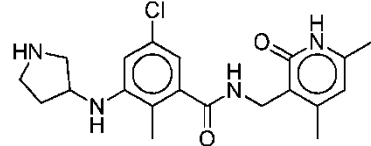
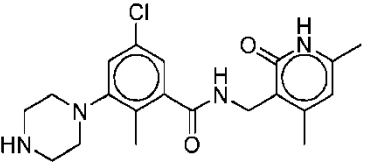
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
43		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(dimetilamino)-2-metilbenzamida	348,2
44		3-bromo-5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	432
45		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida	438,3
46		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-morfolinoisonicotinamida	441,2
47		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,6-bis(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida	454,2
48		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,6-bis(4-metilpiperazin-1-il)isonicotinamida	430,2
49		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-metilciclopentanecarboxamido)benzamida	377,2

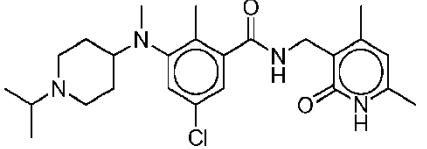
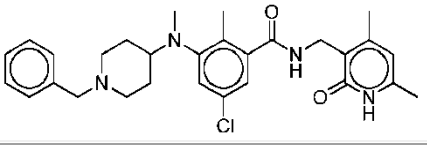
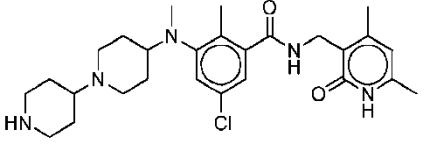
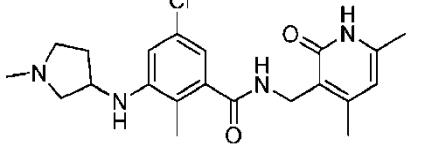
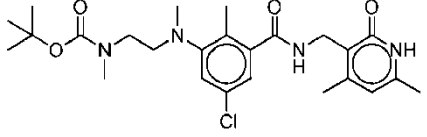
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
50		(2-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)etil)carbamato de terc.-butilo	477,3
51		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilbenzamida	405,3
52		3-(alil(ciclopentil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	428,3
53		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(piperazin-1-il)benzamida	452,4
54		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	466,4
55		5-cloro-3-(ciclohexil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	430,2

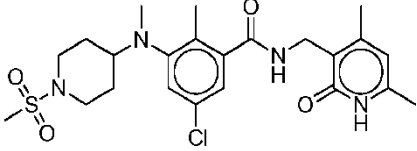
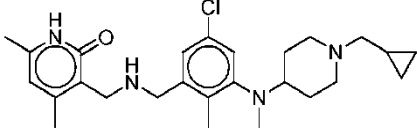
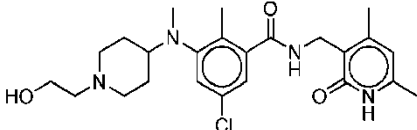
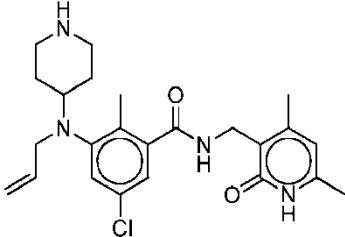
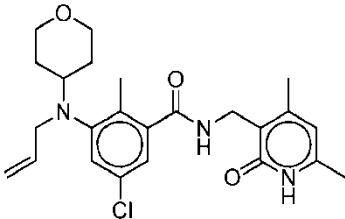
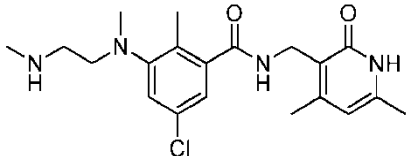
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
56		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	432,3
57		5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	444,3
58		3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	475,2
59		3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	475,2
60		3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	517,3
61		3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	517,3
62		2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	432,1

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
63		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzamida	380,3
64		5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	416,3
65		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(m-tolilamino)benzamida	410,3
66		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-1-il)benzamida	388,2
67		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(morfolinobenzamida	390,2
68		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-1-il)benzamida	374,2

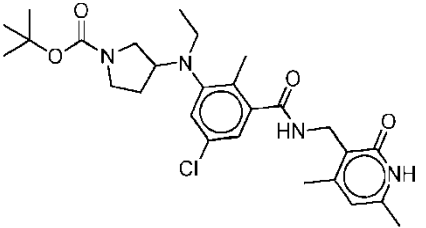
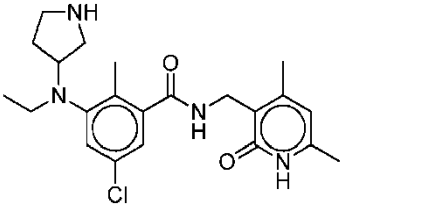
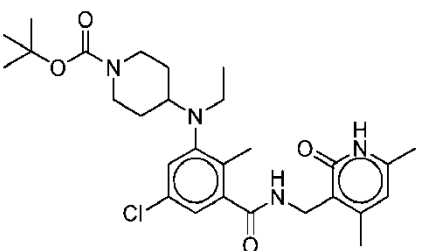
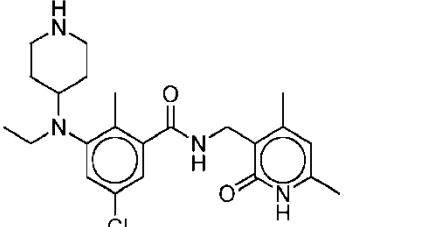
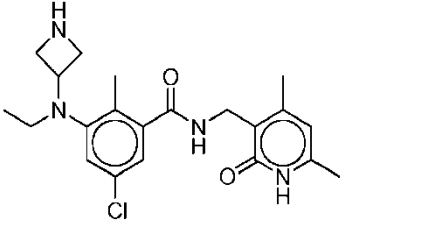
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
69		3-(azetidin-1-il)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	360,2
70		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(3-metilpiperidin-1-il)benzamida	402,3
71		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-isopropilbenzamida	396,25
72		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(4-metilpiperidin-1-il)benzamida	402,2
73		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	403,2
74		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-etilbenzamida	382,3
75		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(m-tolil)amino)benzamida	424,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
76		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)benzamida	446,2
77		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil,(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)amino)benzamida	523,2
78		3-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	459,3
79		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-pivaloilpiperidin-4-il)amino)benzamida	501,2
80		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-3-ilamino)benzamida	389,2
81		[[Duplicado con nº19]]	
82		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperazin-1-il)benzamida	389,1

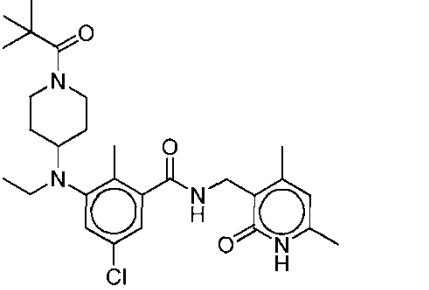
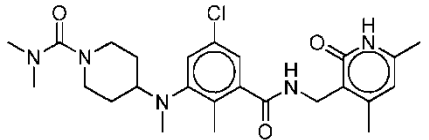
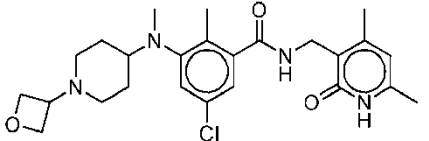
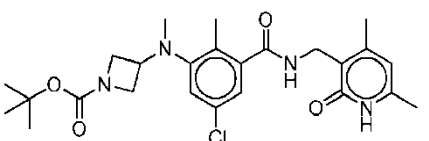
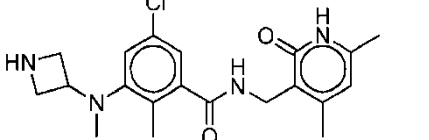
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
83		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1-isopropilpiperidin-4-il)(metil)amino)-2-metilbenzamida	459,3
84		3-((1-bencilpiperidin-4-il)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	507,2
85		3-([1,4'-bipiperidin]-4-il)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	500,2
86		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)benzamida	403,1
87		2-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)etil)(metil)carbamato de terc.-butilo	391,2

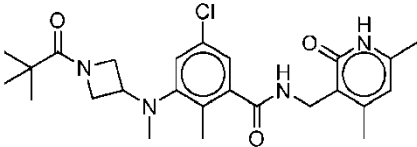
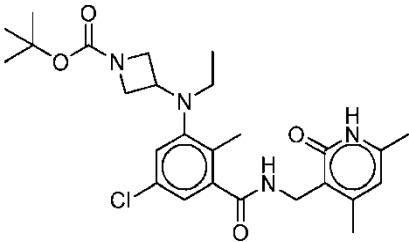
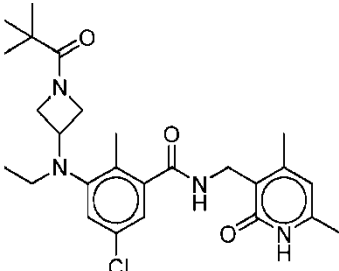
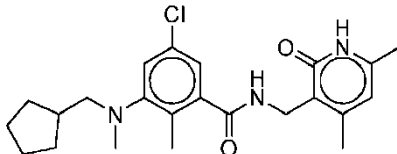
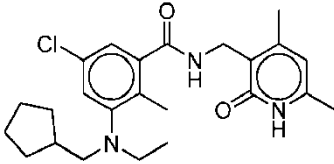
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
88		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)benzamida	494,9
89		5-cloro-3-((1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	471,2
90		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-metilbenzamida	461,2
91		3-(alil(piperidin-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	443,3
92		3-(alil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	444,3
93		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(2-(metilamino)etil)amino)benzamida	391,2

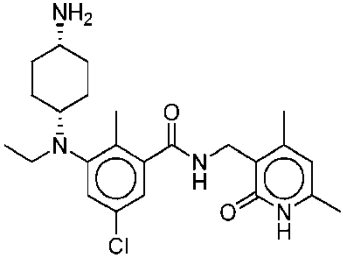
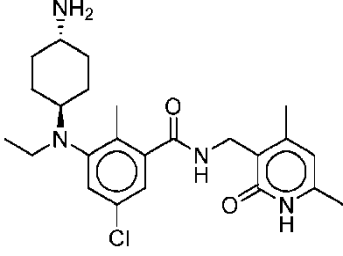
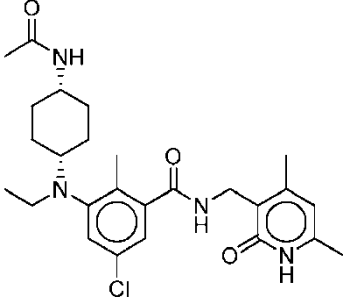
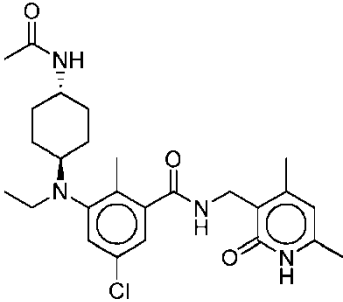
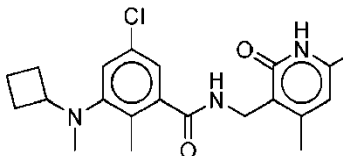
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
94		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-3-ilamino)benzamida	403,3
95		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-3-il)amino)benzamida	417,3
96		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-3-il)amino)benzamida	431,2
97		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-4-il(propil)amino)benzamida	445,3
98		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	445,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
99		3-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo	517,4
100		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(pirrolidin-3-il)amino)-2-metilbenzamida	417,3
101		4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	531,4
102		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(piperidin-4-il)amino)-2-metilbenzamida	431,2
103		3-(azetidín-3-il(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	403,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
104		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(metil)amino)-2-metilbenzamida	390,3
105		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(isobutil)amino)-2-metilbenzamida	404,3
106		3-bromo-6-cloro-4-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)picolinamida	469,2
107		((1s,4s)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo	545,4
108		((1r,4r)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo	545,3

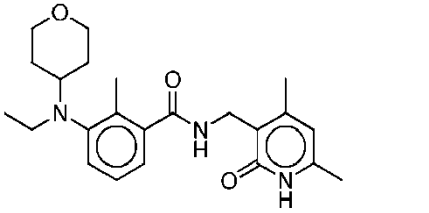
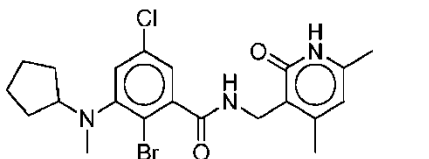
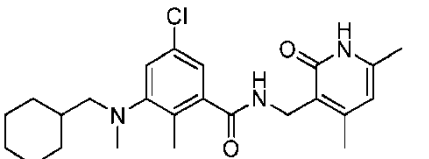
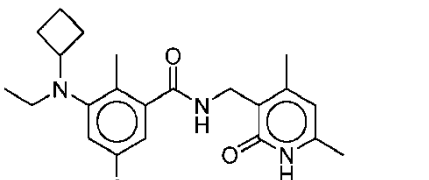
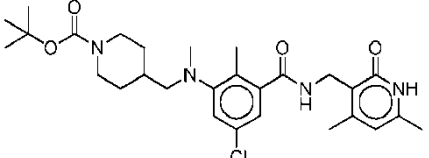
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
109		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-pivaloilpiperidin-4-il)amino)-2-metilbenzamida	515,4
110		4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida	488,2
111		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)amino)benzamida	473,3
112		3-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc.-butilo	489,3
113		3-(azetidina-3-il(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	389,3

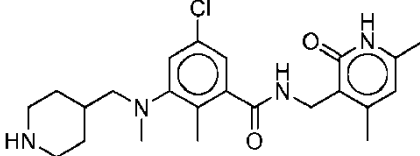
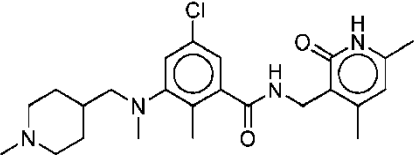
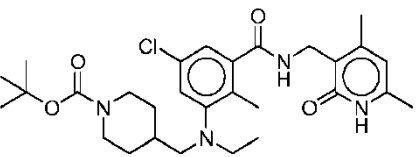
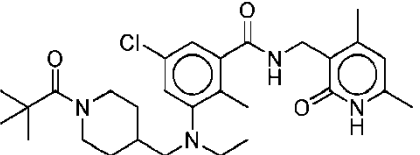
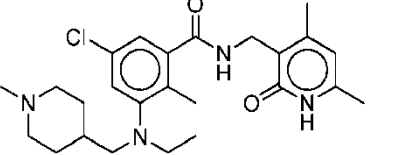
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
114		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-pivaloilazetidín-3-il)amino)benzamida	473,2
115		3-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc.-butilo	503,3
116		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-pivaloilazetidín-3-il)amino)-2-metilbenzamida	487,2
117		5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	416,2
118		5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	430,2

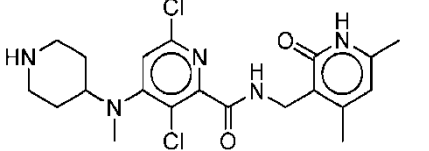
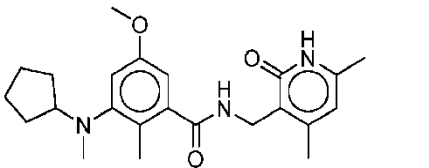
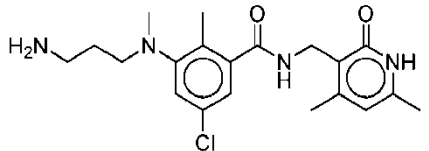
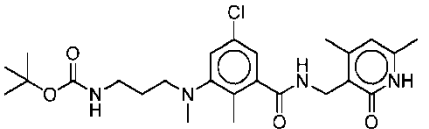
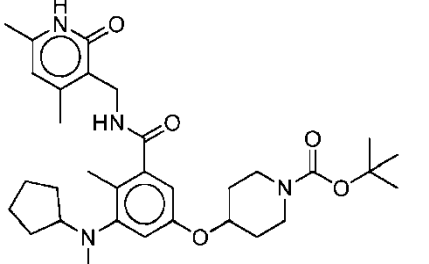
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
119		3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	445,3
120		3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	445,2
121		3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	487,3
122		3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	487,3
123		5-cloro-3-(ciclobutil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	388,1

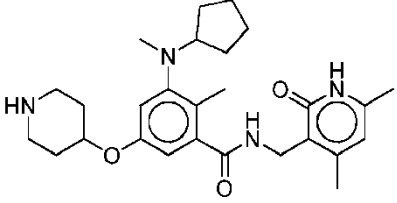
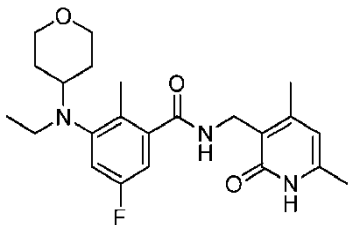
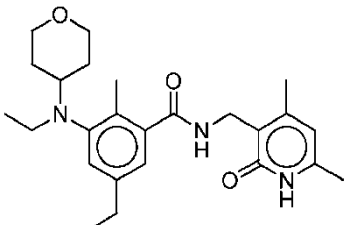
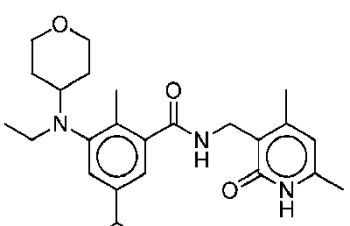
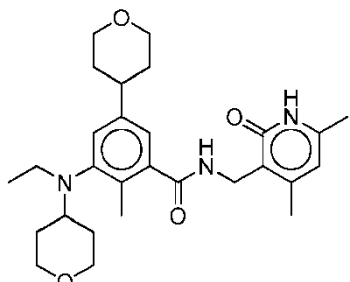
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
124		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(oxetan-3-il)amino)benzamida	390,2
125		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(oxetan-3-il)amino)-2-metilbenzamida	404,2
126		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzamida	432,3
127		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-metilbenzamida	446,2
128		5-cloro-3-((ciclohexilmetil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	444,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
129		3-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	473,3
130		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil((1-pivaloilpiperidin-4-il)metil)amino)benzamida	515,3
131		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(piperidin-4-ilmetil)amino)-2-metilbenzamida	445,2
132		3-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	487,3
133		5-cloro-3-((ciclopropilmetil)(piperidin-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	457,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
134		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	398,3
135		2-bromo-5-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	466,1
136		5-cloro-3-((ciclohexilmetil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	430,2
137		5-cloro-3-(ciclobutil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	402,2
138		4-(((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoi)-2-metilfenil)(metil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	531,3

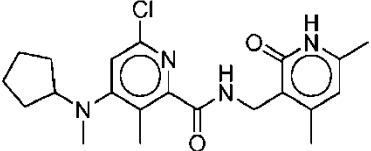
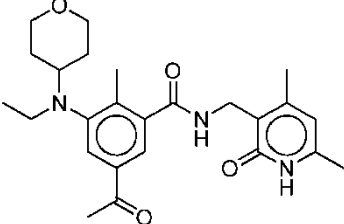
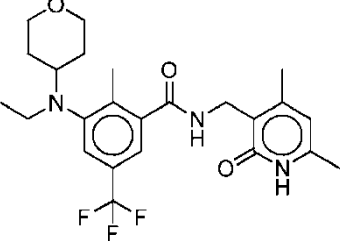
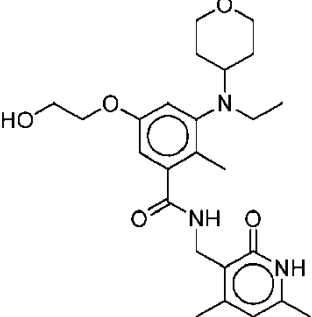
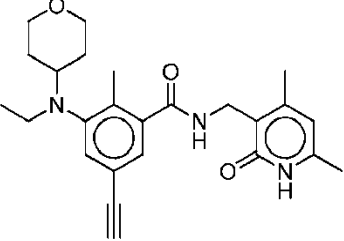
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
139		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)metil)amino)benzamida	431,2
140		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)benzamida	445,2
141		4-(((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	545,3
142		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1-pivaloilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-metilbenzamida	530,4
143		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-metilbenzamida	459,3

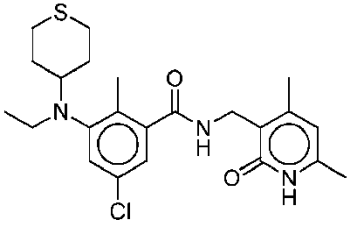
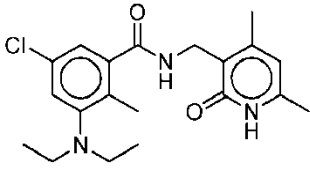
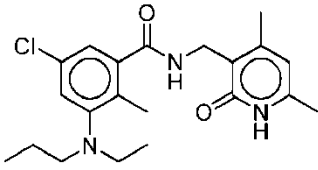
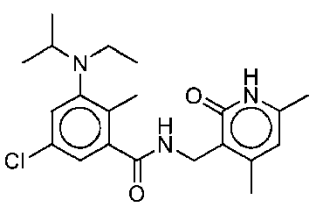
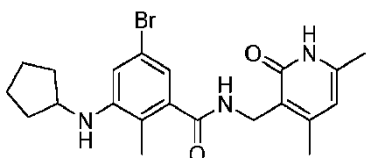
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
144		3,6-dicloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(metil(piperidin-4-il)amino)picolinamida	439,8
145		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metilbenzamida	398,1
146		3-((3-aminopropil)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	391,1
147		(3-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)propil)carbamato de terc.-butilo	491,1
148		4-(3-(ciclopentil(metil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	567,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
149		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(piperidin-4-iloxi)benzamida	467,2
150		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-fluoro-2-metilbenzamida	416,1
151		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etil-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	446,2
152		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-isopropil-2-metilbenzamida	440,2
153		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida	482,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
154		4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc.-butilo	579,3
155		4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	581,2
156		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)benzamida	481,3
157		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,5-dimetilbenzamida	412,2

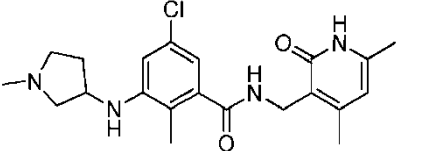
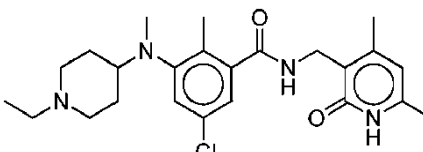
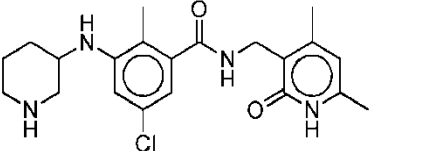
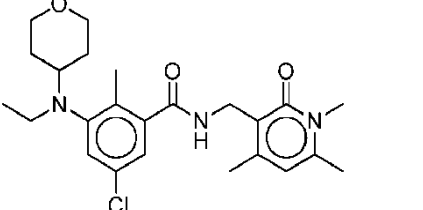
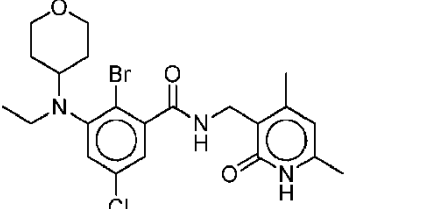
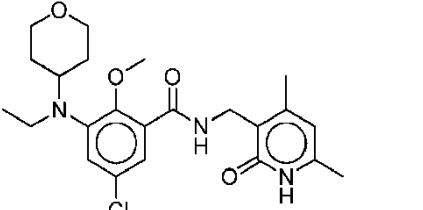
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
158		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-vinilbenzamidaa	424,1
159		5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	480,3
160		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(piperidin-4-il)benzamida	481,3
161		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida	495,3
162		5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	423,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
163		6-cloro-4-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metilpicolinamida	403,2
164		5-acetil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	440,2
165		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	466,2
166		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(2-hidroxietoxi)-2-metilbenzamida	458,2
167		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-etinil-2-metilbenzamida	422,3

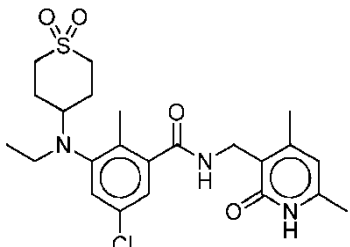
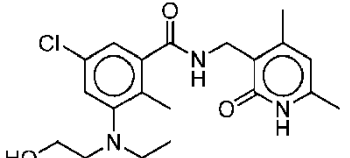
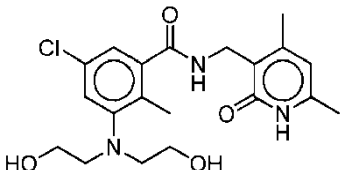
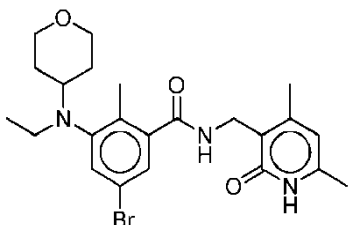
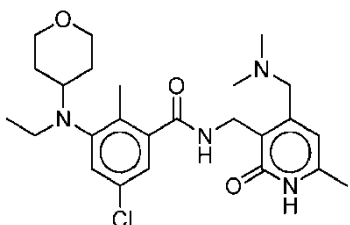
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
168		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	448,1
169		5-cloro-3-(dietilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	376
170		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(propil)amino)-2-metilbenzamida	390,2
171		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(isopropil)amino)-2-metilbenzamida	390,1
172		5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	432,1

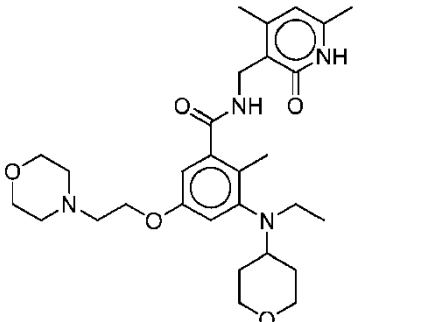
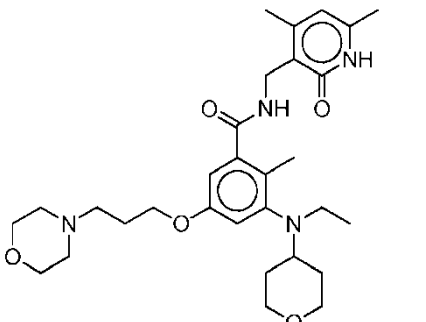
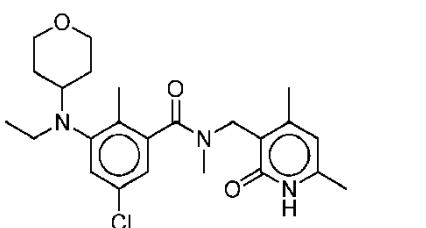
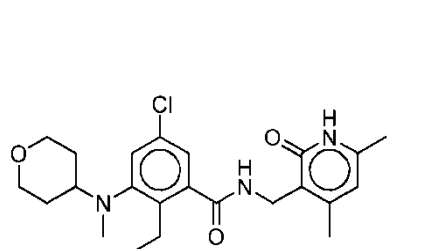
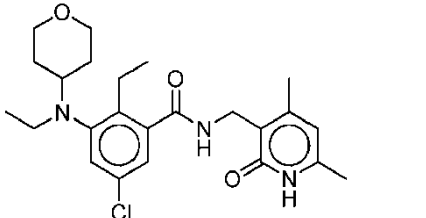
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
173		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isopropilamino)-2-metilbenzamida	406,1
174		5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	446,2
175		3-acetamido-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	362,1
176		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-isobutiramido-2-metilbenzamida	390,1
177		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metilamino)benzamida	334,2
178		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metilamino)benzamida	334,2
179		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-metilpivalamido)benzamida	418,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
180		5-cloro-3-(N-ciclopentilacetamido)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	430,3
181		5-cloro-3-(ciclopentil(2,3-dihidroxipropil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	462,2
182		3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(prop-1-en-2-il)benzamida	394,3
183		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida	354,3
184		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(m-tolilamino)benzamida	410,3
185		[[Duplicado con nº 184]]	
186		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(pirrolidin-3-ilamino)benzamida	389,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
187		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)benzamida	403,1
188		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino)-2-metilbenzamida	445,4
189		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-3-ilamino)benzamida	403,3
190		5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	446,3
191		2-bromo-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	498
192		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metoxibenzamida	449,5

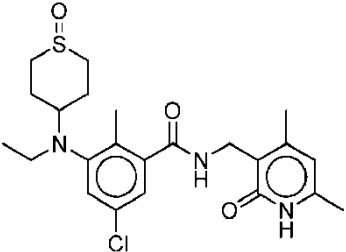
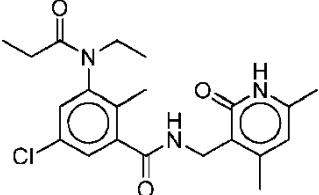
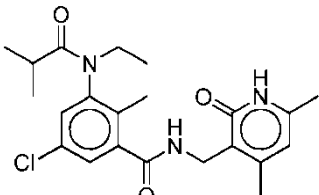
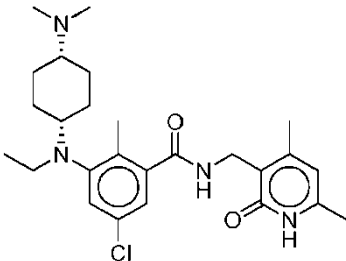
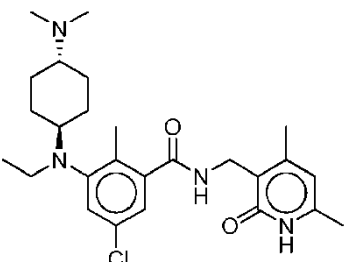
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
193		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-metoxi-2-metilbenzamida	428,2
194		3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenoxi)azetidina -1-carboxilato de terc.-butilo	569,3
195		5-(azetidin-3-iloxi)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	469,3
196		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzamida	472,2

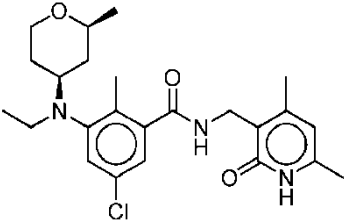
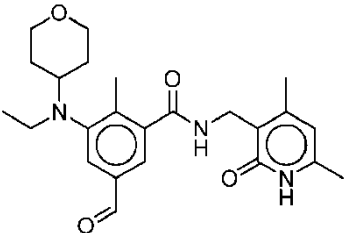
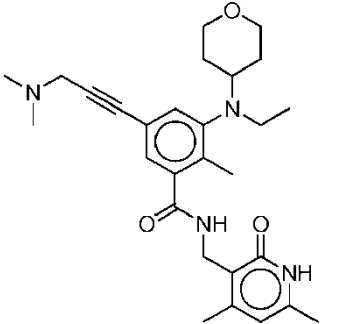
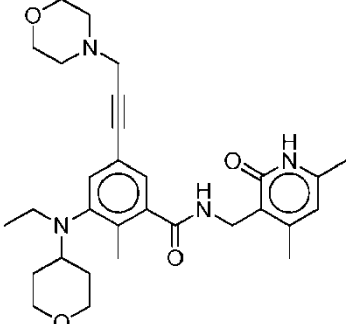
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
197		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(etil)amino)-2-metilbenzamida	480,1
198		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-2-metilbenzamida	392,1
199		3-(bis(2-hidroxi)etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	408,1
200		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	476,1
201		5-cloro-N-((4-((dimetilamino)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	475,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
202		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(2-morfolinoetoxi)benzamida	527,4
203		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(3-morfolinopropoxi)benzamida	541,4
204		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N,2-dimetilbenzamida	446,1
205		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-etil-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	432,1
206		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-etil-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	446,1

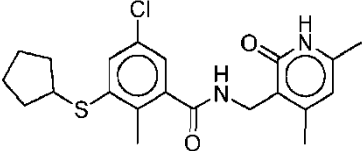
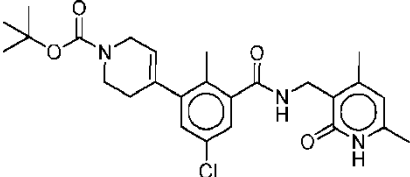
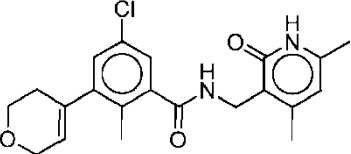
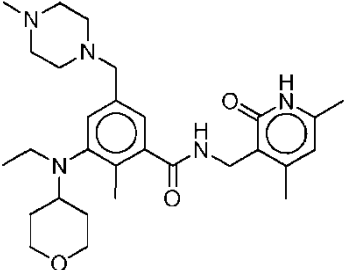
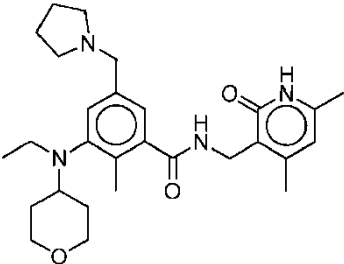
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
207		5-cloro-3-(ciclohexiltio)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	419,2
208		5-cloro-3-(ciclohexilsulfinil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	435,1
209		5-cloro-3-(ciclohexilsulfonil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	451,1
210		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-2-metilbenzamida	509,2
211		3-((1-acetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	495,1
212		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metoxi-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	434,1

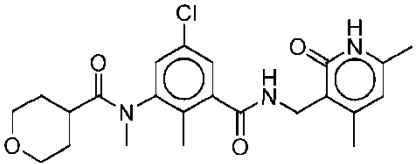
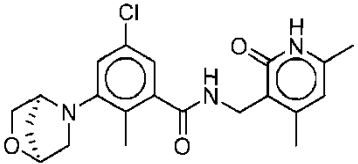
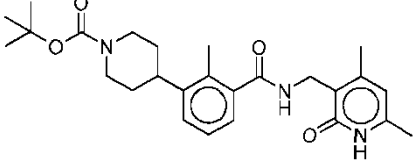
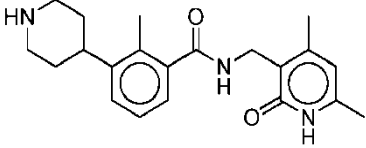
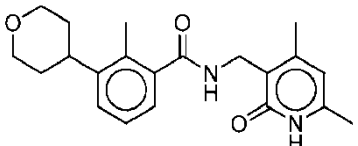
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
213		5-(azetidín-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	453,2
214		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(etilsulfonyl)-2-metilbenzamida	490,3
215		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(etiltio)-2-metilbenzamida	458,2
216		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-metilbenzamida	460,3
217		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	488,5

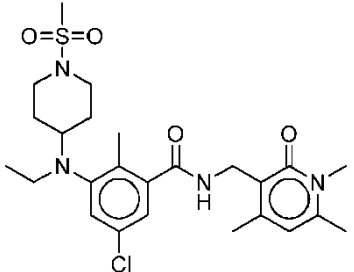
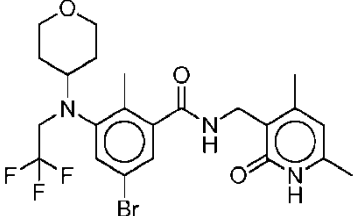
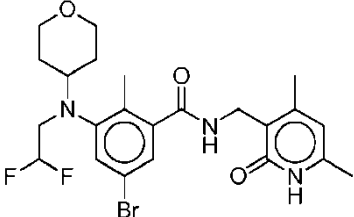
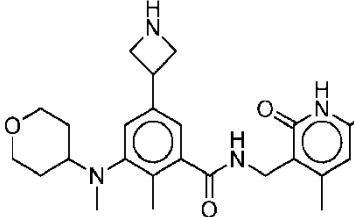
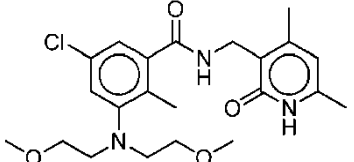
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
218		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	464,1
219		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(N-etilpropionamido)-2-metilbenzamida	404,2
220		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(N-etilisobutiramido)-2-metilbenzamida	418,2
221		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	473,3
222		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	473,4

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
223		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((2S,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	446,2
224		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-formil-2-metilbenzamida	426,2
225		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	479,2
226		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)benzamida	521,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
227		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)benzamida	534,4
228		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-1-oxidotetrahydro-2H-thiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamide	464,1
229		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	464,2
230		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(N-etilacetamido)-2-metilbenzamida	390,2
231		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isopropiltio)-2-metilbenzamida	379,1

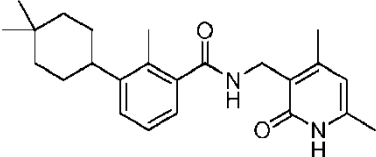
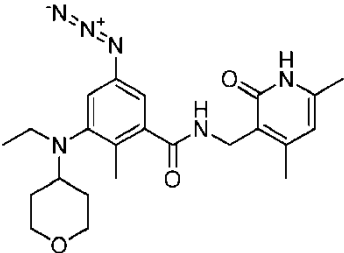
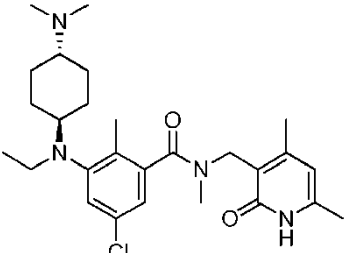
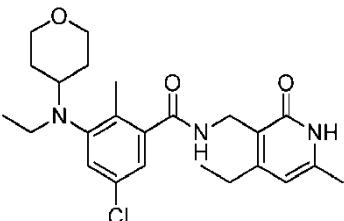
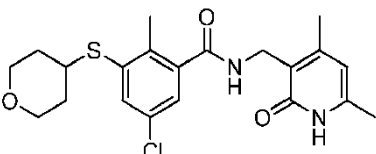
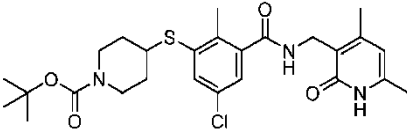
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
232		5-cloro-3-(ciclopentiltio)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	405,1
233		4-(5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc.-butilo	486,2
234		5-cloro-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	387,1
235		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida	510,4
236		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida	481,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
237		N-(5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)-N-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxamida	446,1
238		3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamide	402,1
239		4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	454,2
240		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-4-il)benzamida	354,2
241		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida	355,2

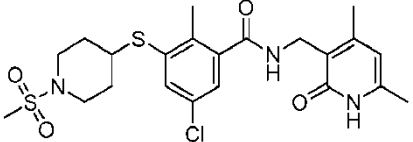
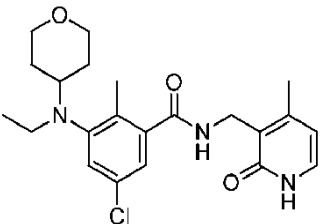
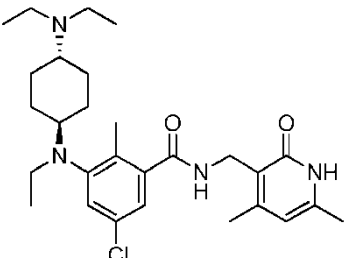
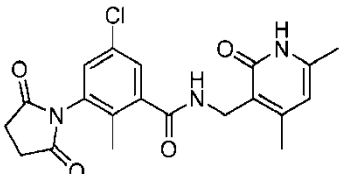
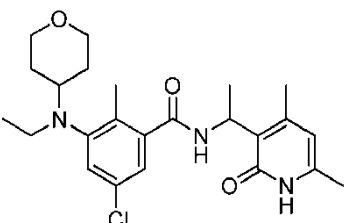
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
242		5-cloro-3-(etil(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	522,2
243		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino)benzamida	531
244		5-bromo-3-((2,2-difluoroetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	513
245		5-(azetidin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida	439,3
246		3-(bis(2-metoxietil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	436,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
247		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((2R,4S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	446,2
248		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2R,4r,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(etil)amino)-2-metilbenzamida	460,3
249		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2R,4s,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(etil)amino)-2-metilbenzamida	460,3
250		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(morfolinometil)benzamida	497,3
251		3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	402,2
252		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etiltio)-2-metilbenzamida	365,2

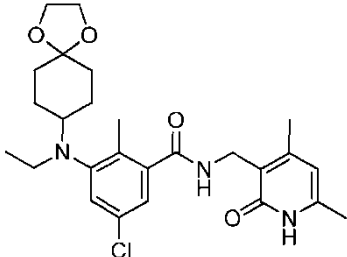
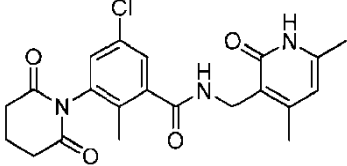
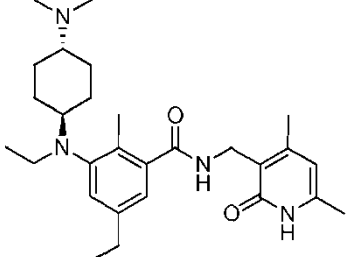
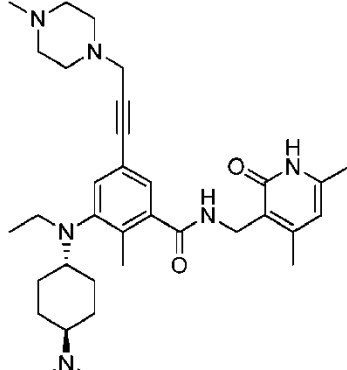
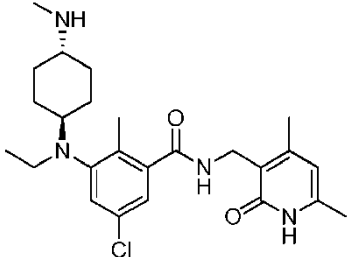
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
253		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((2-metiltetrahidrofuran-3-il)tio)benzamida	421,1
254		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida	368,3
255		N-((4-(azidometil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	473,2
256		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-N-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	487,4
257		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(2-metoxietil)amino)-2-metilbenzamida	406,2
258		3-ciclohexil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	353,2

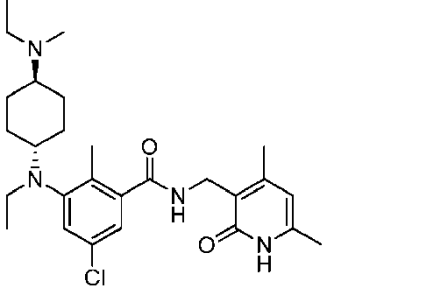
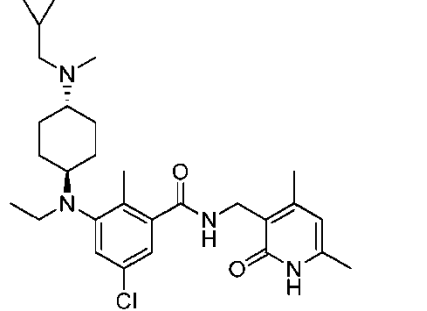
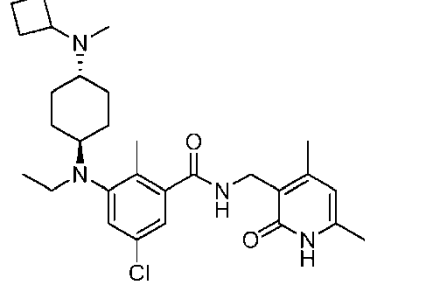
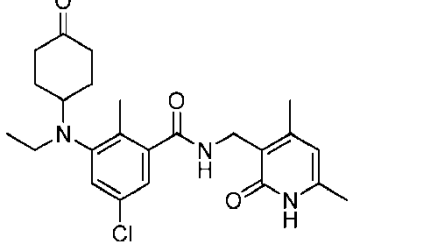
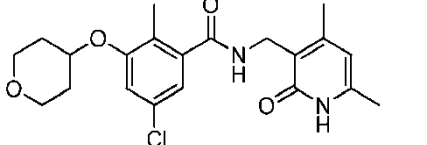
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
259		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metilbenzamida	381,3
260		5-azido-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	439,3
261		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N,2-dimetilbenzamida	487,2
262		5-cloro-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	446,1
263		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)benzamida	421
264		4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo	542,2

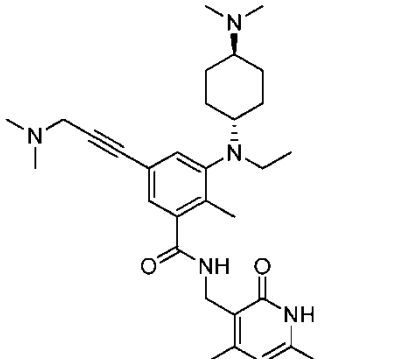
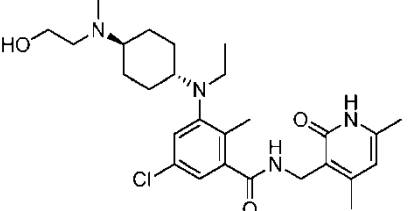
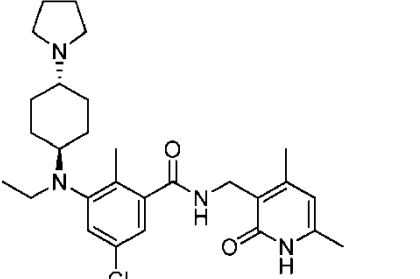
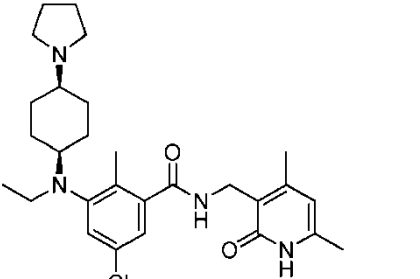
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
265		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-4-iltio)benzamida	420,1
266		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)tio)benzamida	434,1
267		5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	418,1
268		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	439,3
269		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	453,2
270		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)benzamida	402,1

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
271		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tio)benzamida	498
272		5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	418,2
273		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dietilamino)ciclohexil)etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	501,5
274		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-2-metilbenzamida	402,3
275		5-cloro-N-(1-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)etil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida	446,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
276		5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	519,3
277		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etinil-2-metilbenzamida	463,5
278		5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	464,3
279		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	543,7

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
280		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzamida	488,3
281		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(2,6-dioxopiperidin-1-il)-2-metilbenzamida	416,1
282		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etil-2-metilbenzamida	467,4
283		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)benzamida	575,5
284		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	459,4

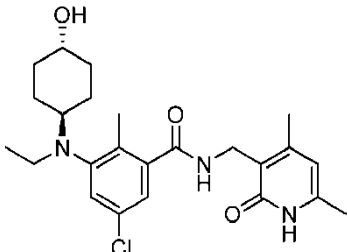
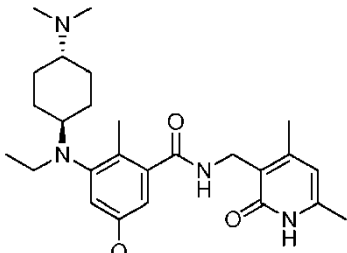
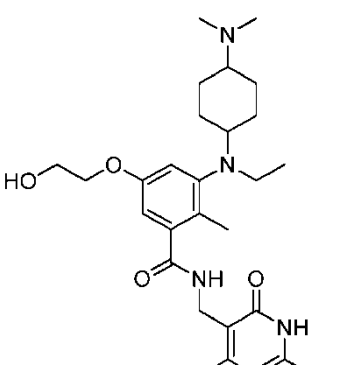
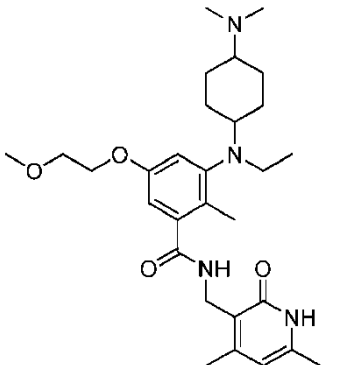
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
285		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	487,4
286		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-((ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	513,4
287		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(ciclobutil(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	513,3
288		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-oxociclohexil)amino)-2-metilbenzamida	444,3
289		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)benzamida	405,2

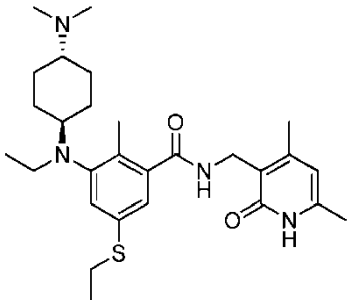
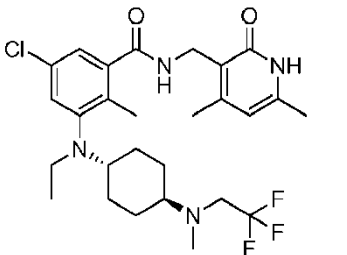
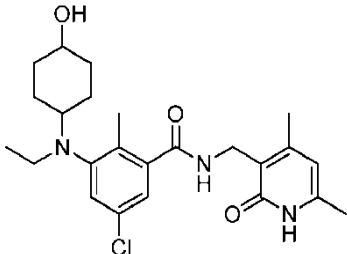
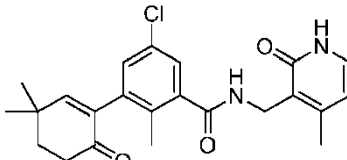
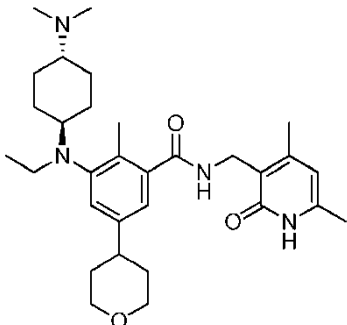
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
290		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-metilbenzamida	520,6
291		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-((2-hdroxietil)(metil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	503,3
292		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	499,3
293		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	499,3

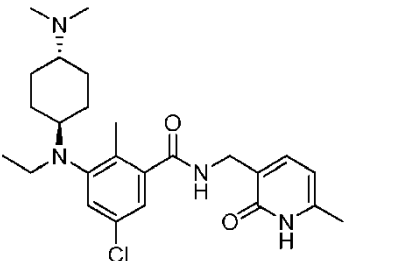
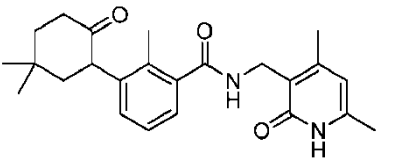
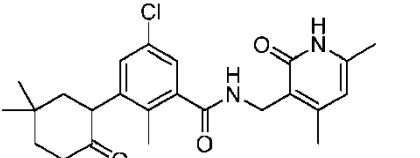
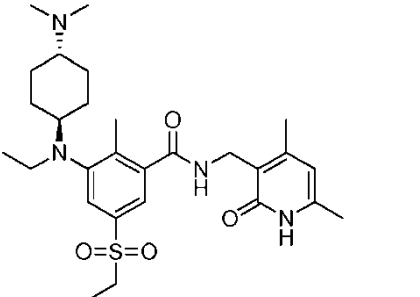
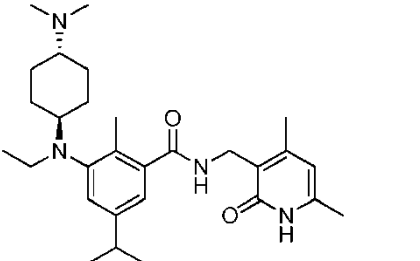
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
294		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-morfolinociclohexil)amino)-2-metilbenzamida	515,3
295		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-morfolinociclohexil)amino)-2-metilbenzamida	515,3
296		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	528,4
297		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	528,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
298		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	515,3
299		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	517,4
300		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	541,4
301		N-((1-bencil-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	563,4
302		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((1-(2-hidroxi)etil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	517,4

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
303		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((1-(2-metoxietil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	531,4
304		3-(((1s,4s)-4-(azetidín-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	485,2
305		3-(((1r,4r)-4-(azetidín-1-il)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	485,2
306		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	507,5

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
307		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	446,3
308		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzamida	469,8
309		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(2-hidroxietoxi)-2-metilbenzamida	499,6
310		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzamida	513,6

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
311		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(etiltio)-2-metilbenzamida	499,6
312		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	541,5
313		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	446,3
314		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,5',5'-trimetil-2'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida	427,4
315		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida	523,6

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt†
316		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	459,5
317		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(5,5-dimetil-2-oxociclohexil)-2-metilbenzamida	395,4
318		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(5,5-dimetil-2-oxociclohexil)-2-metilbenzamida	429,4
319		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida	531,6
320		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-isopropil-2-metilbenzamida	481,4

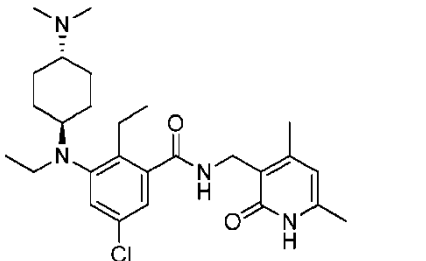
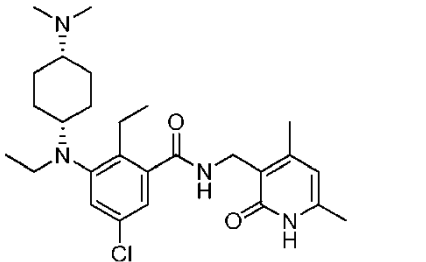
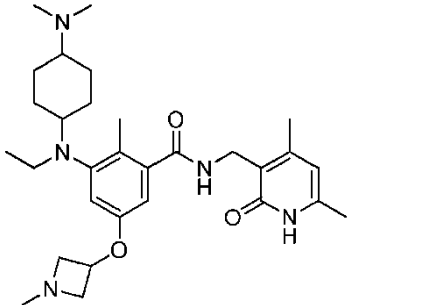
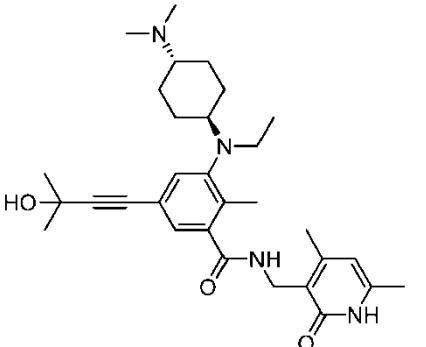
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
321		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	487,5
322		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(1-metilazetidín-3-il)benzamida	467,3
323		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((1-etil-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	501,5
324		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((1-(2-(dimetilamino)etil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	544,6
325		5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	448,4

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
326		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	489,5
327		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-N-((4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	459,4
328		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metilisonicotinamida	399,1
329		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	460,4
330		5-cloro-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	486,4

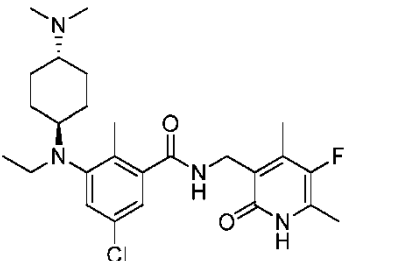
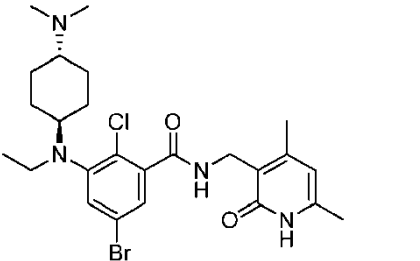
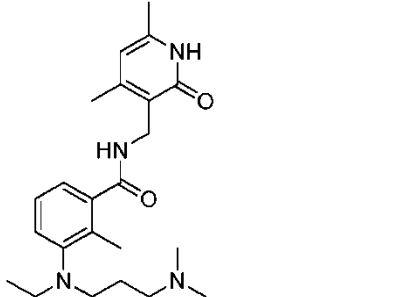
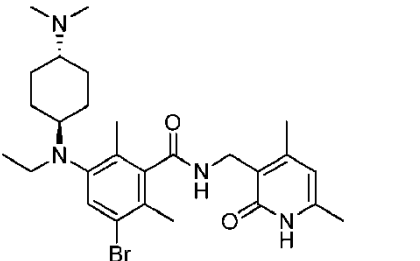
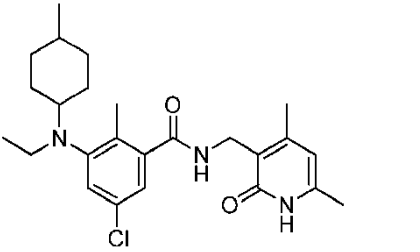
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
331		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	527,5
332		3-(bencil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(trifluorometil)benzamida	444,2
333		3-(bencil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(trifluorometil)benzamida	458,3
334		3-(bencil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	404,3
335		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)-2-metilbenzamida	462,4
336		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-hidroxiciclohexil)tio)-2-metilbenzamida	435,3

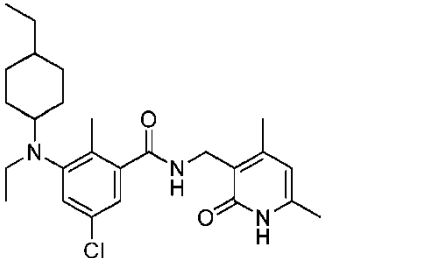
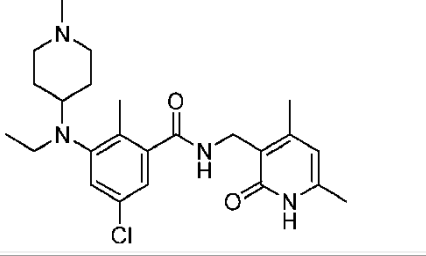
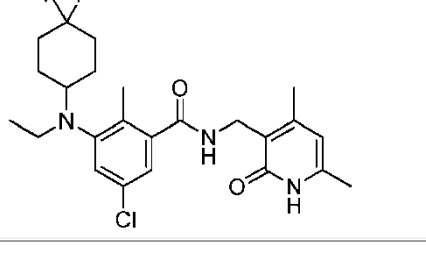
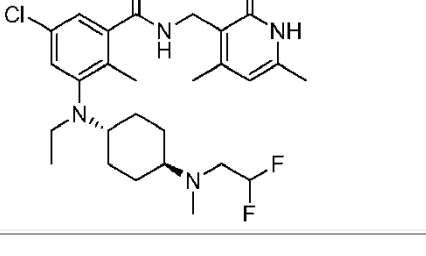
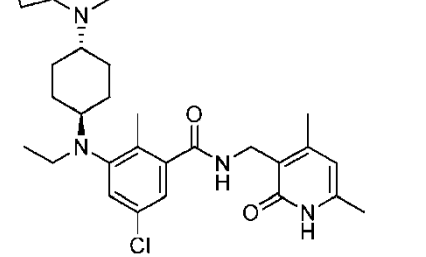
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
337		5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	404,3
338		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)etil)amino)-2-metil-N-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	445,5
339		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	426,5
340		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	440,45
341		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	519,3

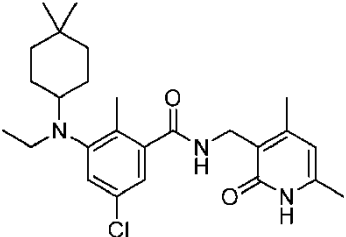
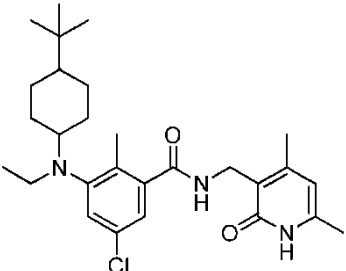
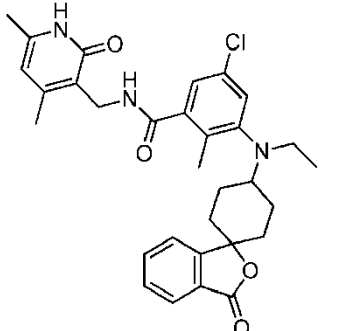
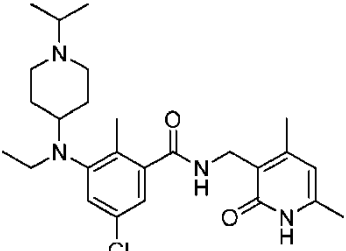
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
342		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-2-metilbenzamida	446,3
343		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	460,4
344		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	460,3
345		5-cloro-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((6-etil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	446,3
346		5-(ciclopropiletinil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	503,5

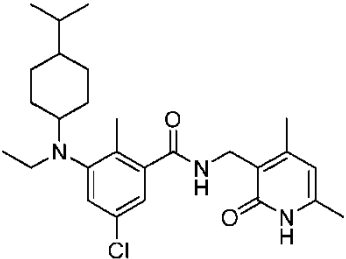
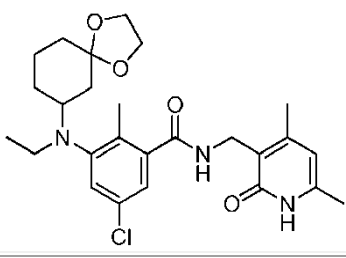
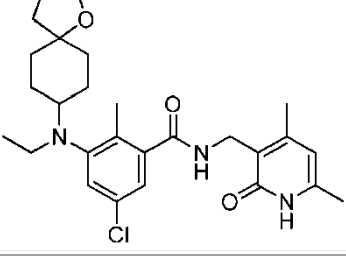
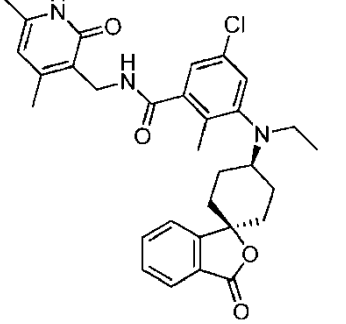
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
347		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-etilbenzamida	487,2
348		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-etilbenzamida	487,2
349		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-((1-metilazetidín-3-il)oxi)benzamida	524,6
350		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-2-metilbenzamida	521,5

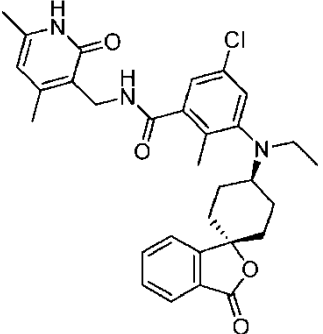
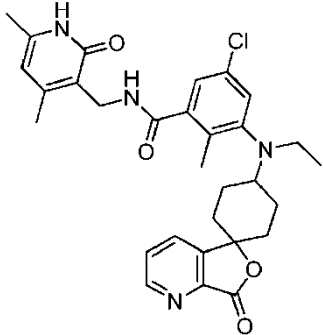
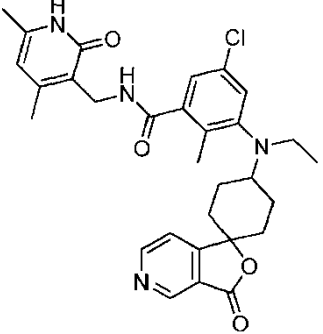
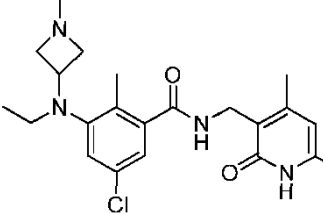
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
351		5-(azetidina-1-carbonil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	522,8
352		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(3-metoxipropil)amino)-2-metilbenzamida	386,4
353		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	501,5
354		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-metilbenzamida	519,6
355		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(3-hidroxipropil)amino)-2-metilbenzamida	372,3

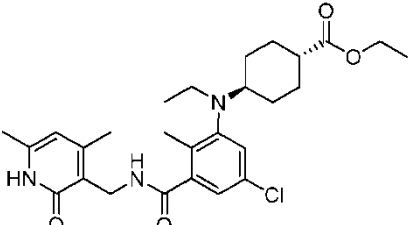
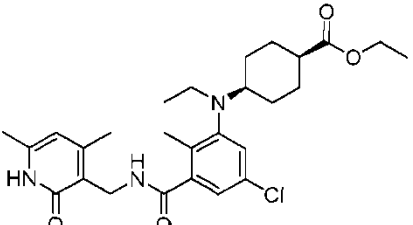
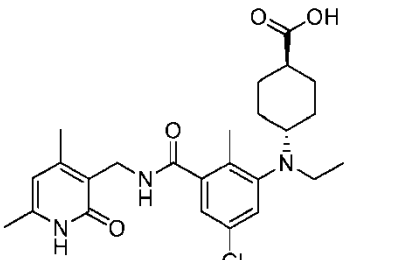
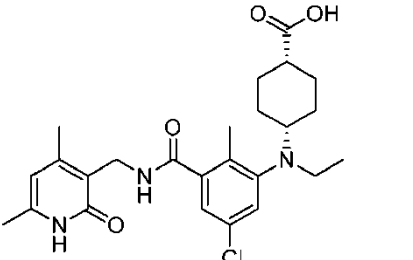
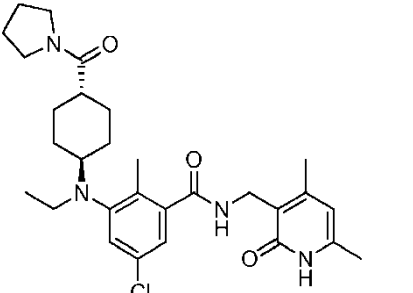
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
356		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	491,1
357		5-bromo-2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)benzamida	539,25
358		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((3-(dimetilamino)propil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	399,4
359		3-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2,6-dimetilbenzamida	531,4
360		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	444,4

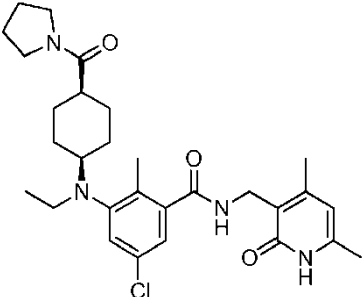
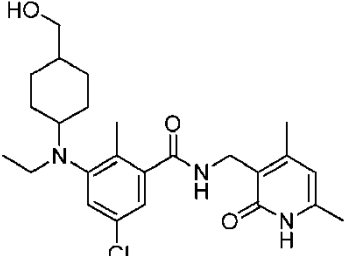
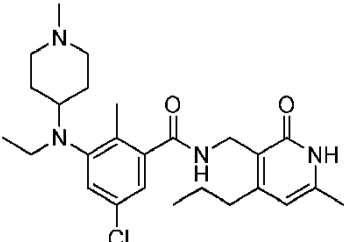
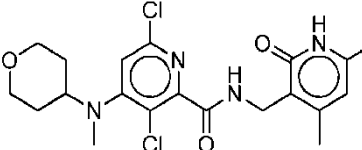
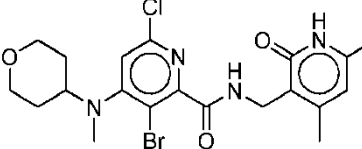
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
361		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-etilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	458,4
362		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metilbenzamida	445,4
363		5-cloro-3-((4,4-difluorociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	466,2
364		5-cloro-3-(((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	523,5
365		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	515,4

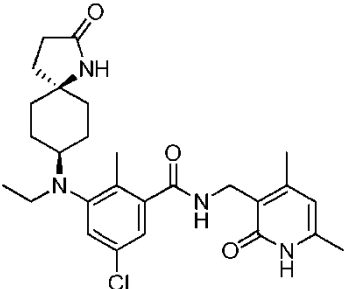
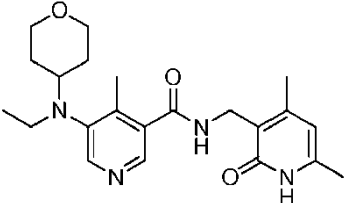
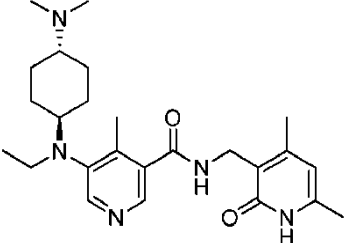
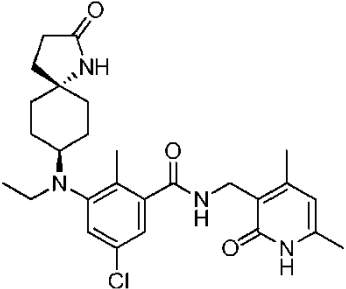
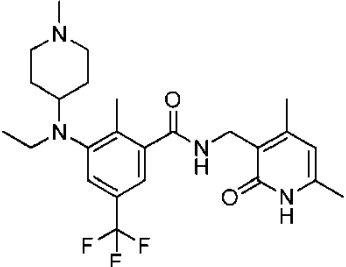
Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
366		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4,4-dimetilciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida	458,4
367		3-((4-(terc.-butil)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	486,5
368		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(3'-oxo-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-il)amino)-2-metilbenzamida	548,5
369		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-2-metilbenzamida	473,5

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
370		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-isopropilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	472,3
371		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-il)amino)-2-metilbenzamida	488,4
372		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-oxaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzamida	486,35
373		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-3'-oxo-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-il)amino)-2-metilbenzamida	548,4

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MSt
374		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-3'-oxo-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-4-il)amino)-2-metilbenzamida	548,4
375		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(7'-oxo-7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-il)amino)-2-metilbenzamida	549,3
376		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(3'-oxo-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-il)amino)-2-metilbenzamida	549,5
377		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metilbenzamida	417,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
378		4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-etilo	502,5
379		4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-etilo	502,4
380		ácido (1r,4r)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexanocarboxílico	474,3
381		ácido (1s,4s)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexanocarboxílico	474,4
382		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	527,5

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
383		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-(pirrolidina-1-carbonil)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	527,4
384		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-(hidroximetil)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	460,2
385		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	473,4
386		3,6-dicloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)picolinamida	440,8
387		3-bromo-6-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)picolinamida	485

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
388		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((5s,8s)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzamida	499,35
389		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilnicotinamida	399,5
390		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilnicotinamida	440,5
391		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((5r,8r)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzamida	499,4
392		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	501,3

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
393		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida	505,2
394		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	529,2
395		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida	555,2
396		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	525,6

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
397		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	525,6
398		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	497,5
399		3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	551,5
400		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	507,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
401		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	493,1
402		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2S,4s,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	493,2
403		3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida	480,5
404		3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	479,5
405		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida	451,5

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
406		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	473,1
407		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	495,2
408		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	499,1
409		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	463,5
410		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	491,5

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
411		5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	491,5
412		5-cloro-3-(etil(1-metilazetidin-3-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida	445,5
413		5-cloro-3-(etil(1-metilazetidin-3-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida	445,6
414		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2R,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)etil)amino)-5-fluoro-2-metilbenzamida	443,1
415		N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2S,4s,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)etil)amino)-5-fluoro-2-metilbenzamida	443,2

Compuesto Número	Estructura	Nombre	MS†
416		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	508,1
417		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida	508
418		5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((2S,6R)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-2-metilbenzamida	

*Las asignaciones estereoquímicas cis/trans de los Compuestos 58/59, 60/61, 107/108 y 416/417 están asignadas arbitrariamente.

† MS- Espectrometría de masas de la muestra. Ésta se puede registrar modos de iones positivos o negativos e iones potenciales incluyen M, M+1, M+23 (M+Na) y M-1.

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.

5 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, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y adamantilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros (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-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, tetrahidrotiopiranilo, 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, 1,4-dioxaespiro[4.5]decanilo, 1-oxaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decanilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-isobenzofuran]-ilo, 7'H-espiro[ciclohexano-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-ilo, 3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-ilo, y similares.

15 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, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, 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, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

25 30 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-).

40 "Alqueno" 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 "alqueno" incluye grupos alqueno de cadena lineal (p. ej., etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), y grupos alqueno ramificados. En determinadas realizaciones, un grupo alqueno 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 alqueno que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alqueno que contienen de tres a seis átomos de carbono.

45 La expresión "alqueno opcionalmente sustituido" se refiere a alqueno no sustituido o alqueno 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, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, 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, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínico, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

5 "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.

10 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, alquilsulfínico, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

20 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.

25 "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.

30 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→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.

40 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 puenteado.

45 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, alcoxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino,

5 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 puenteados con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos con el fin de formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

10 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 C₃-C₁₄ 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.

15 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 puenteados en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano y [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo puenteadado se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos puenteadados 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 puenteadado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (p. ej., naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro.

20 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 morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetrahidropirano, azetidina y tetrahidrofurano.

25 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, cromenilo, 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, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5(4H)ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, 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, 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.

40 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.

50 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 R_1 , entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R_1 y R_1 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R_1 . También son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

- 5 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 alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 10 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 C_1-C_6 .

- 15 "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, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido),
20 amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, 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.

- 25 "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.

- 30 El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos, unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo 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, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, 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,
35 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.

- 40 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.

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 alcoxycarboxi tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc.

- 45 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, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, 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, heterocicilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

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.

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.

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 "alcaminoariloxi" 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 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, alquenilo C_1-C_6 alquinilo 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 descripción.

5 "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".

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

15 "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).

20 "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.

25 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.

30 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.

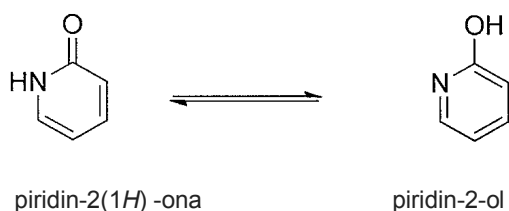
35 "Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada por una conmutación de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros 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.

40

45 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.



- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 solvatos y sus profármacos, 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. 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. 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 también incluyen las sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario.

20

25

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 activos.

- 30 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.

35

- 40 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, y tienen la Fórmula (I) como un núcleo común.

5 El término "bioisómero" 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 bioisostérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares a las del compuesto original. La sustitución bioisostérica puede basarse fisicoquímica o topológicamente. Ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a sulfonimidatos de acilo, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 10 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.

15 2. Síntesis de Compuestos de Benceno Sustituidos

La presente descripción proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas descritas en esta memoria. La presente descripción también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos 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 descripción 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 profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos de la presente descripción 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. 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., Enciclopedia 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 con cualquiera de las Fórmulas descritas 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 R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₂)

en los Esquemas 1-10 son como se definen en cualquier Fórmula descrita en esta memoria, a menos que se especifique de otro modo.

5 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.

10 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:

15 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
 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.

20 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.

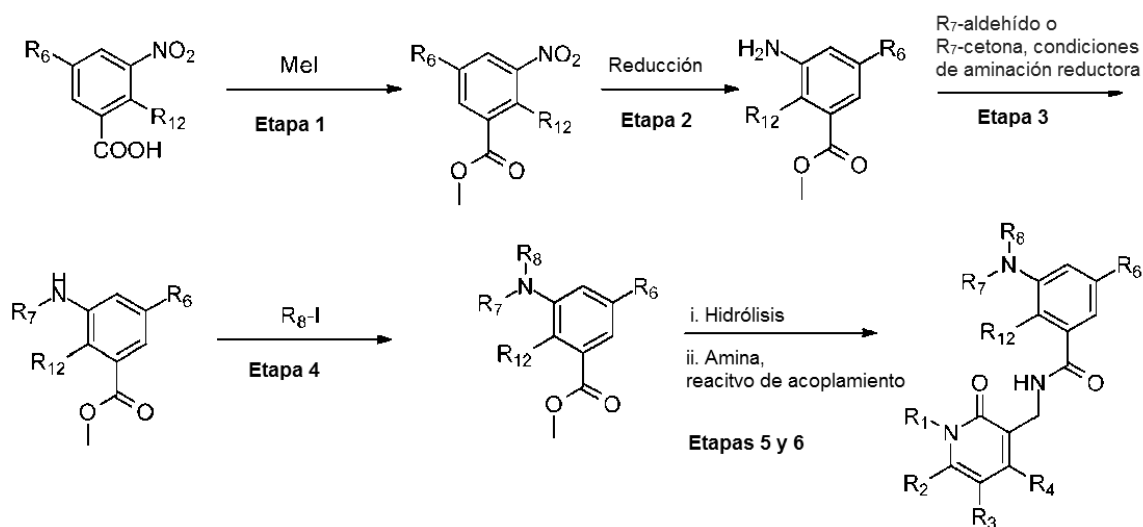
25 Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva y se definen a continuación:

AA	acetato de amonio
ACN	acetonitrilo
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
30 atm	atmósfera
aq.	acuoso
BID o b.i.d.	bis in die (dos veces al día)
tBuOK	t-butóxido potásico
Bn	bencilo
35 BOC	terc-butoxi-carbonilo
BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol 1 iloxi)tris(dimetilamino)-fosfonio
Cbz	benciloxi carbonilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
40 COMU	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetil-amino-morfolino-carbenio
d	días
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1, 2 dicloroetano
DCM	diclorometano
45 DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMA	dimetilacetamida
50 DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
DMB	2,4 dimetoxi bencilo
DMF	N,N-dimetilformamida

	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	azida difenilfosfónica
	EA o EtOAc	acetato de etilo
	EDC o EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
5	Et ₂ O	dietiléter
	ELS	dispersión de luz evaporativa
	ESI-	electroproyección de modo negativo
	ESI+	electroproyección de modo positivo
	Et ₃ N o TEA	trietilamina
10	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
	FC o FCC	cromatografía de resolución instantánea
	h	horas
	H ₂ O	agua
15	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HO-Su	N-hidroxisuccinimida
	HC I	cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
20	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
	LDA	diisopropilamida de litio
25	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	LG	grupo lábil
	M	Molar
	m/z	relación masa/carga
	m-CPBA	ácido metacloroperbenzoico
30	MeCN	acetonitrilo
	MeOD	d4-metanol
	MeI	yoduro de metilo
	MS3A	tamices moleculares de 3A
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
35	min	minutos
	Ms	mesilo
	MsCl	cloruro de mesilo
	MsO	mesilato
	MS	espectro de masas
40	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
45	NaOH	hidróxido de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NIS	N-yodosuccinimida
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
50	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
55	PE	éter de petróleo
	PG	grupo protector
	PMB	para-metoxibencilo
	ppm	partes por millón
	p.o.	per os (administración oral)
60	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)
	RBF	matraz de fondo redondo
5	RP-HPLC	cromatografía líquida de Alto Rendimiento en fase inversa
	Rt o RT	temperatura ambiente
	SEM	(trimetilsilil)etoximetilo
	SEMC1	cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	cromatografía súper crítica
10	SGC	cromatografía de gel de sílice
	STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TBME	terc.-butil-metil-éter
	TEA	triethylamina
15	TFA	ácido trifluoroacético
	TfO	triflato
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
	TID o t.i.d.	ter in die (tres veces al día)
20	TLC	cromatografía en capa fina
	TMSCI	cloruro de trimetilsililo
	Ts	tosilo
	TsOH	ácido tósico
25	UV	ultravioleta

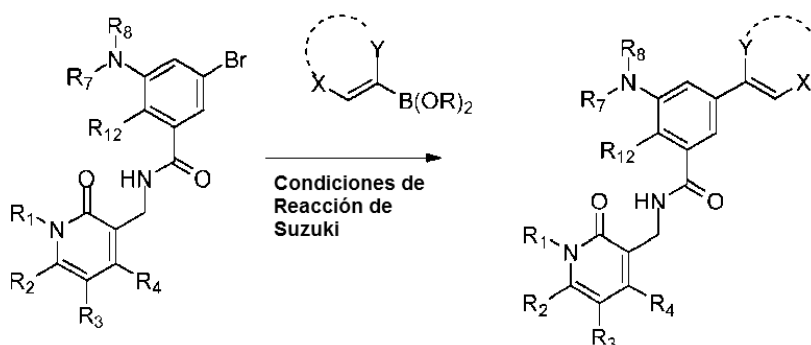
Esquema 1



El Esquema 1 muestra la síntesis de análogos de benceno, en donde Z = -N(R₇)(R₈), siguiendo una ruta general que utiliza una química bien establecida. Ácidos nitrobenzoicos sustituidos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante nitraciones de los ácidos benzoicos sustituidos apropiados u otra química conocida para los expertos en la técnica, se pueden convertir en sus ésteres metílicos por tratamiento con yoduro de metilo en un disolvente polar tal como DMF en presencia de una base apropiada tal como carbonato de sodio, a una temperatura adecuada tal como 60°C (Etapa 1). El grupo nitro se puede reducir a una amina utilizando un agente reductor apropiado tal como hierro en presencia de un ácido tal como cloruro de amonio en un disolvente prótico tal como etanol, a una temperatura adecuada tal como 80°C (Etapa 2). La introducción del R₇ se puede hacer utilizando una aminación reductora con una R₇-cetona o un R₇-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. Puede introducirse una diversidad de grupos R₈ mediante alquilación utilizando R₈-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 (Etapa 4). Alternativamente, los grupos R₈ se pueden introducir mediante aminación reductora con R₈-cetona o R₈-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. El resto éster se puede convertir en una amida utilizando un protocolo estándar de dos etapas. El éster se puede hidrolizar en el ácido correspondiente utilizando una base adecuada tal como hidróxido de sodio en un disolvente polar tal como etanol (Etapa 5). El ácido sería entonces sometido 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 (Etapa 6).

10 **Esquema 2**



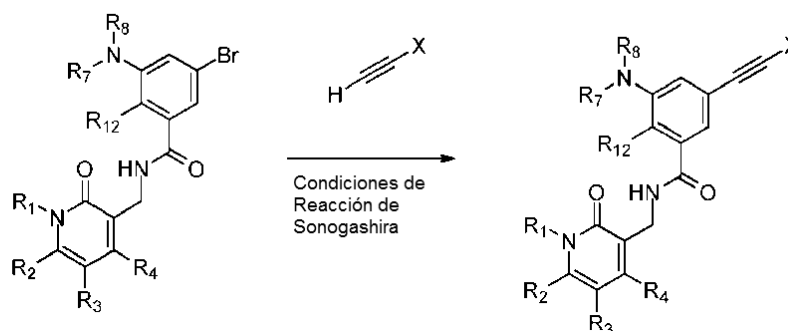
15 Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R₆, se podría emplear una modificación química adicional para convertir el sustituyente R₆ en un sustituyente R₆ alternativo. Una muestra representativa de tales modificaciones podría incluir hidrogenación, separación del grupo protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. Por ejemplo, si R₆ es un bromuro, sustituyentes R₆ 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.

20 En un protocolo de este tipo tal como se representa en el Esquema 2, sustituyentes R₆ no aromáticos, unidos a través de un enlace carbono-carbono se pueden introducir por reacción de Suzuki de un compuesto en donde R₆ = Br con un derivado de éster borónico insaturado no aromático apropiado (p. ej., un derivado de éster borónico olefínico tal como vinilo 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano) en presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como dioxano/agua, a temperatura elevada para dar el nuevo sustituyente R₆ deseado. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R₆, se podría emplear una modificación química adicional para convertir el sustituyente R₆ insaturado en un sustituyente R₆ alternativo. Una muestra representativa de tales modificaciones pueden 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, en casos en donde se introduce un grupo R₆ no aromático insaturado, la modificación ulterior por hidrogenación puede dar el grupo R₆ saturado correspondiente (p. ej., conversión de un grupo vinilo en un grupo etilo). En los casos en que grupos R₆ introducidos tienen una funcionalidad amina protegida, modificaciones adicionales incluyen desprotección para dar aminas que pueden ser modificadas adicionalmente en etapas subsiguientes, por ejemplo mediante la formación de amida o reacciones de aminación reductora.

35 En otro protocolo tal como se representa en el Esquema 3, sustituyentes R₆ no aromáticos unidos a través de un enlace carbono-carbono se pueden introducir por reacción de Sonogashira de un compuesto, en donde R₆ = Br, seguido opcionalmente por la modificación adicional del grupo alquínilo introducido. En la reacción de Sonogashira, un compuesto en el que R₆ = Br se acopla con un derivado alquino terminal en presencia de una base suave, un catalizador de cobre y un catalizador de paladio en un disolvente orgánico tal como tolueno, a temperatura elevada. Esto resulta en la sustitución del grupo Br con un grupo alquínilo. El compuesto resultante, en donde el sustituyente R₆ es un grupo alquínilo, puede estar sujeto a modificaciones adecuadas posteriores para dar un sustituyente R₆ alternativo. Un muestreo representativo de tales modificaciones podría incluir hidrogenación, separación del grupo

protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación.

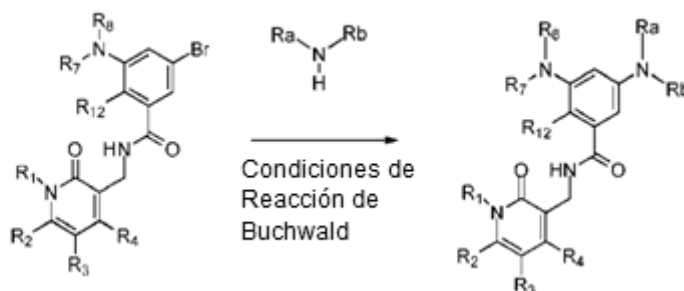
Esquema 3



- 5 En otro protocolo sustituyentes R_6 no aromáticos, unidos a través de un enlace carbono-carbono se pueden preparar por otras reacciones de sustitución de los compuestos con átomo de bromo en que $R_6 = \text{Br}$, seguido opcionalmente por la modificación adicional del grupo R_6 introducido. Ejemplos de tales reacciones de sustitución incluyen reacciones de acoplamiento con reactivos de zinc tales como cianación y reacciones de Negishi. En el caso de la
- 10 reacción de cianación, compuestos en los que $R_6 = \text{Br}$ pueden hacerse reaccionar con cianuro de zinc en condiciones de reacción mediadas por catalizador de paladio estándares para dar compuestos en los que $R_6 = \text{CN}$. El grupo ciano en tales compuestos puede estar sujeto a modificaciones adicionales para dar otros grupos R_6 . Tales modificaciones con ciano incluyen i. reducción en una amina que se puede convertir posteriormente en una amida por acilación o alquilación, ii. reducción en un aldehído que puede ser sometido a reacción de aminación reductora para dar los derivados correspondientes. En las reacciones de Negishi, reactivos de alquil-zinc, que se
- 15 pueden preparar a partir de yoduros de alquilo (p. ej., *N*-Boc-3-yodoazetidina) son acoplados a compuestos en los que $R_6 = \text{Br}$ utilizando catalizadores de paladio o níquel. En los productos resultantes el grupo R_6 introducido se puede convertir en un grupo alternativo por modificaciones adicionales del grupo R_6 en etapas posteriores tales como la desprotección, la formación de amida o la alquilación.

- 20 Compuestos con sustituyentes R_6 que son aminas unidas a través de un enlace nitrógeno-carbono se pueden introducir por reacción de acoplamiento de Buchwald de compuestos en los que $R_6 = \text{Br}$, seguido por la modificación optativa del grupo R_6 como se representa en el Esquema 4. Compuestos de la reacción de Buchwald, en que $R_6 = \text{Br}$, se tratan con una amina primaria o secundaria (p. ej., piperazina-1-carboxilato de terc.-butilo) en presencia de un catalizador de paladio (p. ej. $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$) y una base (p. ej. carbonato de cesio) en una disolvente orgánico (p. ej. tolueno) a temperatura elevada. El producto de acoplamiento de Buchwald puede ser sometido a modificaciones
- 25 adecuadas posteriores para dar un sustituyente R_6 alternativo. Tales modificaciones están ejemplificados por separación del grupo protector, reacciones de acoplamiento de amida, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación.

Esquema 4

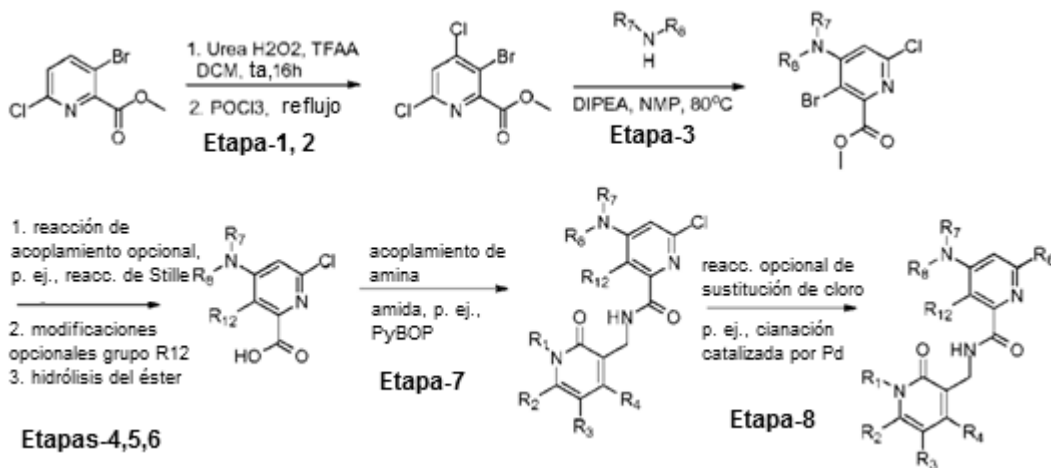


Compuestos con sustituyentes R_6 que son grupos alquiltio unidos mediante un enlace azufre-carbono se pueden preparar por reacción de acoplamiento de compuestos en los que $R_6 = \text{Br}$ con tioles en presencia de un catalizador de paladio y una base débil (p. ej., DIPEA) en un disolvente orgánico a temperatura elevada. Los sulfuros de productos de acoplamiento pueden estar sujetos a modificaciones posteriores adecuados para dar un sustituyente R_6 alternativo. Dichas modificaciones incluyen reacciones de oxidación de azufre para dar sulfóxidos y sulfonas, separación del grupo protector, reacciones de acoplamiento de amida, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación.

En una modificación de la síntesis general en el Esquema 1, dependiendo de la naturaleza del sustituyente R_7 , modificación química adicional después de la Etapa 6 del Esquema 1 se podría emplear 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.

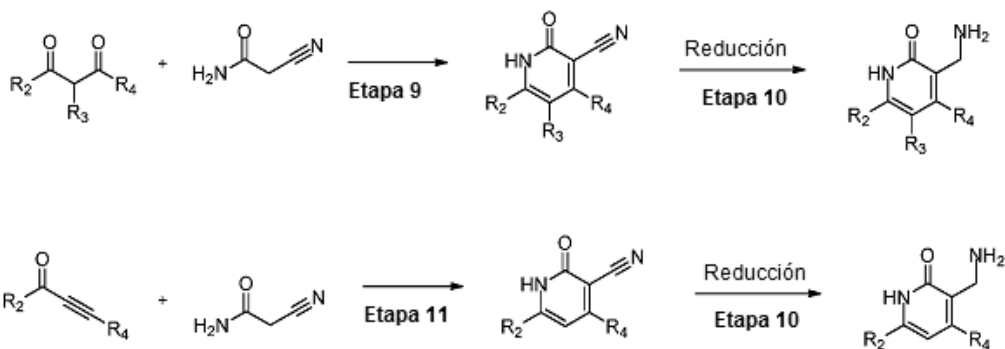
El Esquema 5 muestra la síntesis general de compuestos de picolinamida. A partir de la oxidación del 3-bromo-6-cloropicolinato de metilo al N-óxido, seguido por cloración con oxiclورو de fósforo da 3-bromo-4,6-dicloropicolinato de metilo. El grupo 4-cloro se puede sustituir selectivamente con diversas mono- y di-alquil-aminas que pueden contener también grupos funcionales o funcionales protegidos que pueden ser desmascarados en una etapa posterior. El grupo 3-bromo puede ser retenido o se puede convertir opcionalmente en un grupo R_{12} alternativo por reacción de sustitución adecuado y modificaciones de grupos funcionales adicionales. Tales reacciones incluyen reacciones de acoplamiento mediadas por catalizadores de paladio. Por ejemplo, el grupo 3-bromo se puede convertir en un $R_{12} =$ grupo metilo por reacción de Stille con tetrametilestaño. La hidrólisis del éster, seguido de acoplamiento de amida con 3-(aminometil)piridin-2-onas apropiadas proporciona compuestos de picolinamida, en los que R_6 es un grupo cloro. El grupo cloro se puede convertir opcionalmente en grupos R_6 alternativos por reacciones de sustitución adecuadas, ya sea en una etapa final o, alternativamente, antes de la Etapa 6 de hidrólisis del éster. Ejemplos de tales reacciones de sustitución incluyen reacciones de cianación y aminación, ya sea directamente o mediadas por catalizadores de paladio. Compuestos análogos en los que R_{12} es cloro se pueden preparar de manera análoga a partir de 3,4,6-tricloropiridina-2-carboxilato de metilo.

Esquema 5



En el Esquema 6 se representan síntesis generales de compuestos intermedios de 3-(aminometil)piridin-2(1H)-onas para la reacción de acoplamiento de amida del Esquema 1. 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 una cianopiridona (Etapa 9). En otro método, cuando R_3 es H, una alquil-cetona sustituido 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 una 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).

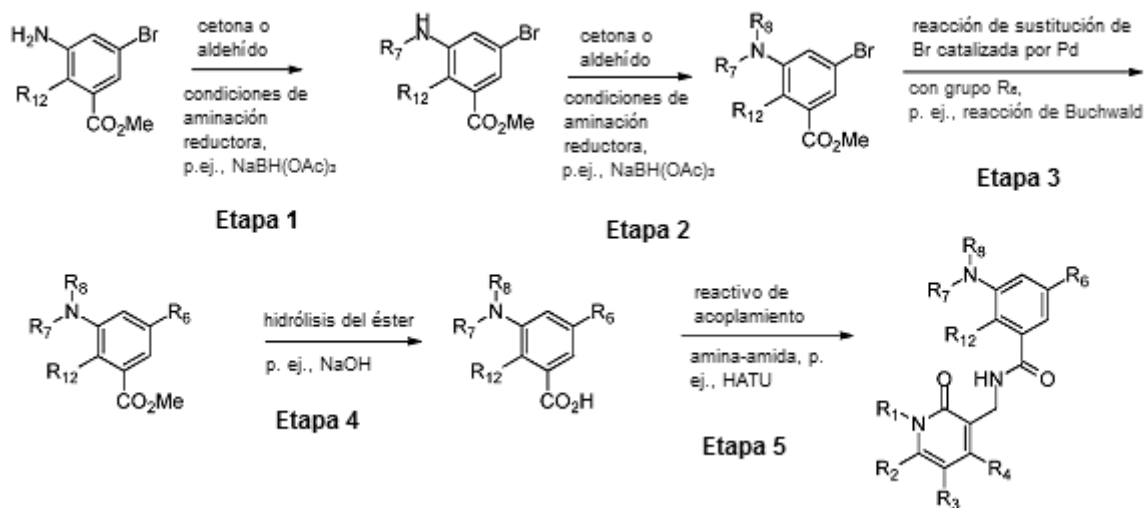
Esquema 6



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 7 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-sustituido (sustituyente es un grupo R_{12}). Estos materiales de partida pueden a su vez prepararse a partir de ácidos 3-nitro-benzoicos 2-sustituidos 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-bromo-benzoicos 2-sustituidos apropiados. Una diversidad de métodos de esterificación y luego de reducción de grupos nitro se puede luego implementar de forma secuencial para preparar los materiales de partida de 3-amino-5-bromo-benzoato de metilo 2-sustituido a partir de los ácidos 3-amino-5-bromo-benzoicos 2-sustituidos.

Esquema 7

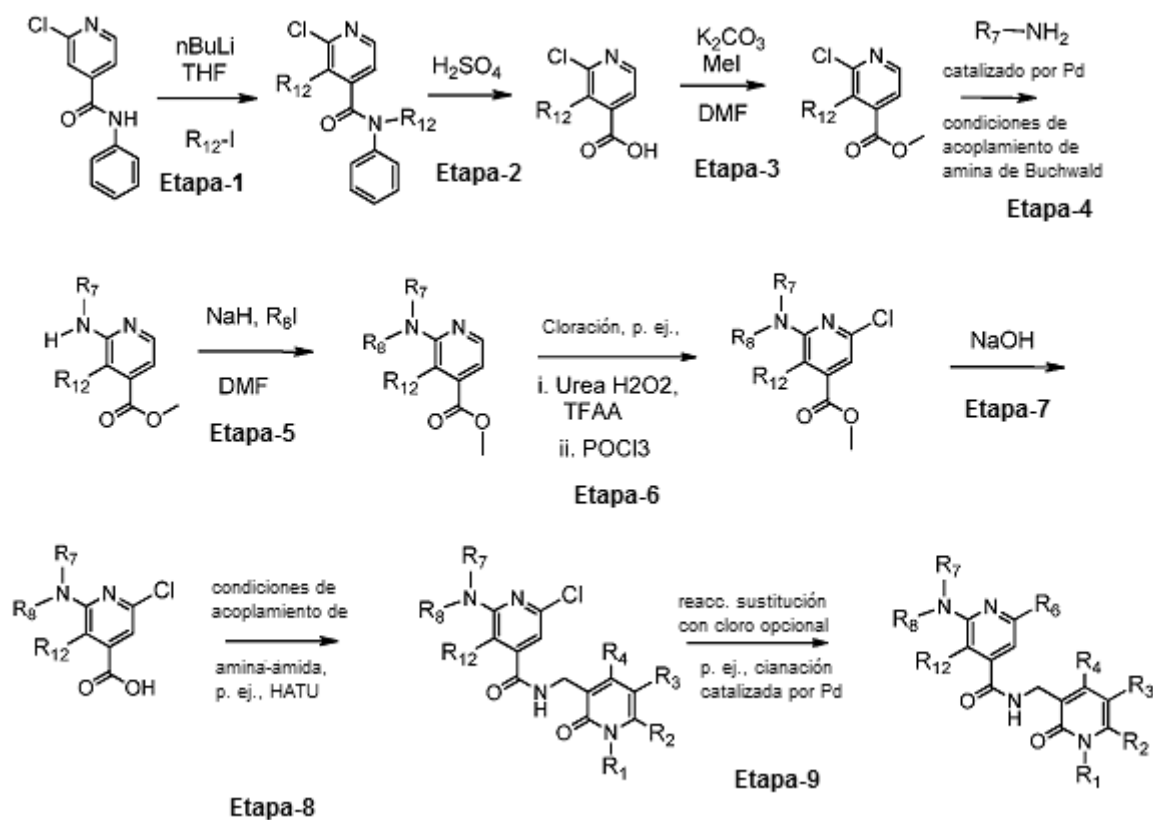


Tal como se representa en el Esquema 7, el grupo R_7 se puede introducir a partir de 3-amino-5-bromo-benzoatos de metilo 2-sustituidos en la Etapa 1 utilizando una aminación reductora con una R_7 -cetona o un R_7 -aldehído apropiado en presencia de un agente reductor apropiado tal como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico tal como ácido acético en un disolvente apropiado tal como metanol. Del mismo modo, grupos R_8 pueden ser introducidos 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, puede introducirse una diversidad de grupos R_8 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, se pueden introducir grupos R₆ distintos de bromo a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. Ejemplos de tales grupos R₆ y métodos se han descrito anteriormente. Por ejemplo, aminas se pueden introducir por reacciones de Buchwald y grupos insaturados se pueden introducir por reacciones de Suzuki o Sonogashiri. El sustituyente R₆ puede ser sometido a modificaciones posteriores adecuadas para dar un sustituyente R₆ alternativo. Una muestra representativa de tales modificaciones podría incluir hidrogenación (p. ej., para saturar grupos insaturados), separación del grupo protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. En la Etapa 4 el resto éster puede hidrolizarse en el ácido correspondiente utilizando una base adecuada tal como hidróxido sódico en un disolvente polar tal como etanol. En la Etapa 5, el ácido se puede someter a una reacción estándar de acoplamiento de amida, tras lo cual se añadiría la 3-(aminometil)piridin-2-ona apropiada 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 R₇, se podría emplear una modificación química adicional después de la Etapa 5 del Esquema 4 para convertir el sustituyente R₇ en un sustituyente R₇ alternativo. Por ejemplo, un grupo amino protegido contenido dentro de R₇ 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 a reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.

El Esquema 8 siguiente muestra la síntesis general de 2-monoalquilamino y 2-dialquilamino-3,6-disustituido-isonicotinamidas, en el que el 3-sustituyente corresponde a R₁₂ y el 6-sustituyente corresponde a R₆. En la Etapa 1 el 3-sustituyente puede ser introducido por 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 yoduro de metilo o aldehído u otro grupo electrófilo.

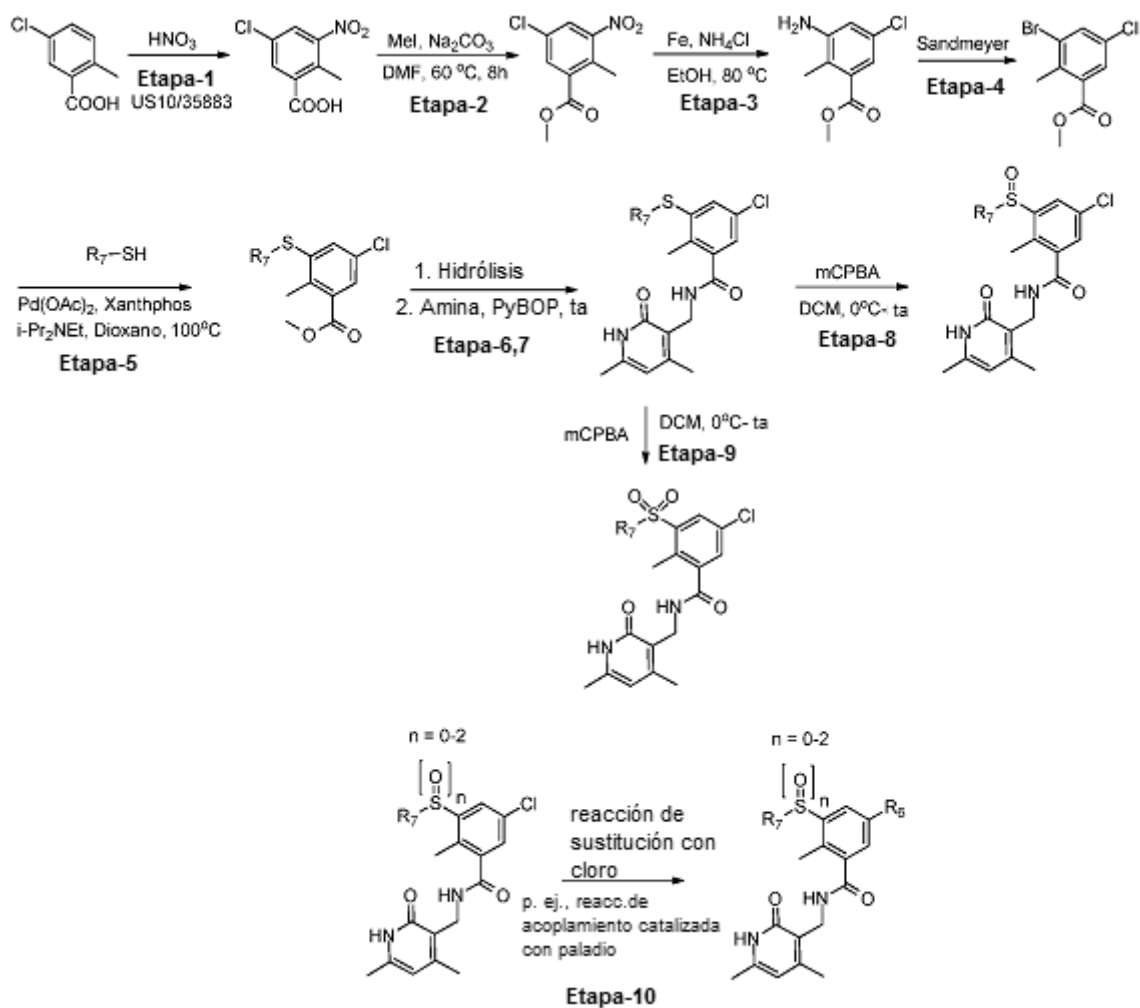
Esquema 8



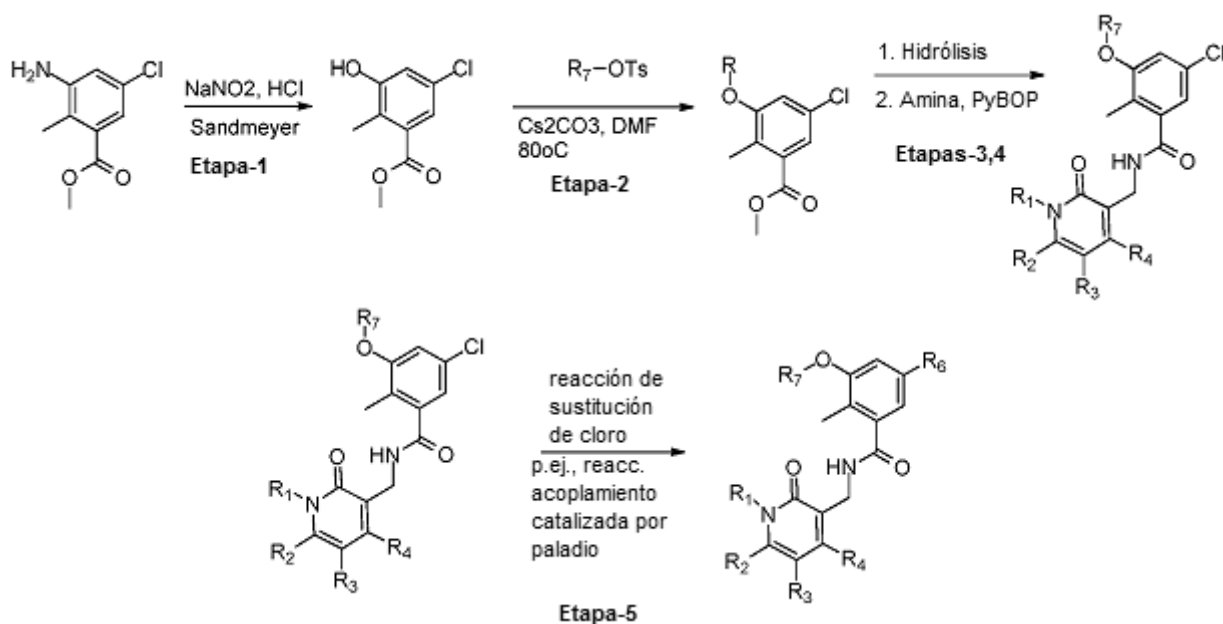
25

En casos en los 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 puede llevarse a cabo la hidrólisis de la amida de anilida en condiciones ácidas estándar, seguido de la síntesis de éster metílico en condiciones estándares, por ejemplo como se muestra con yoduro de metilo y la base correspondientes isonicotinatos de metilo 2-cloro-3-sustituidos. En la Etapa 4 un grupo alquilamino puede ser introducido por reacción de acoplamiento de Buchwald de una monoalquilamina R_7NH_2 con los isonicotinatos de metilo 2-cloro-3-sustituidos. Esta reacción está bien documentada para diversos sistemas de 2-cloropiridina en la bibliografía química. En una Etapa 5 opcional para compuestos de dialquilamino, grupos R_8 pueden ser introducidos mediante 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 puede introducirse 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 6, la oxidación al N-óxido, seguido por cloración con oxiclورو de fósforo da 6-cloro-2-mono- o di-alquilamino isonicotinatos de metilo 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 estándar de acoplamiento de amida, después de lo cual la 3-(aminometil)piridin-2-ona sustituida 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. En la Etapa 9, el grupo cloro se puede convertir, opcionalmente, en grupos R_6 alternativos mediante reacciones de sustitución adecuadas, ya sea en una etapa final o, alternativamente, antes de la hidrólisis de éster en la Etapa 6. Ejemplos de tales reacciones de sustitución incluyen reacciones de cianación y aminación, ya sea directamente o mediadas con catalizadores de paladio. El sustituyente R_6 puede estar sujeto a modificaciones posteriores, adecuadas para dar un sustituyente R_6 alternativo. Una muestra representativa de tales modificaciones puede incluir hidrogenación (p. ej., para saturar los grupos insaturados), separación del grupo protector, seguido de reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. 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 aminos sustituidas.

Esquema 9



El Esquema 9 representa una síntesis de análogos de benceno, en donde Z es un grupo sulfuro, sulfóxido o sulfona siguiendo una ruta general que utiliza una química bien establecida. A partir de un ácido benzoico sustituido tal como ácido 5-cloro-2-metilbenzoico, la nitración utilizando condiciones estándares tales como el tratamiento con H_2SO_4 conc. y HNO_3 conc. puede proporcionar el análogo nitro. La esterificación del ácido se puede conseguir utilizando un agente alquilante tal como yoduro de metilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio en un disolvente polar tal como DMF. El grupo nitro se puede reducir utilizando condiciones tales como cloruro de hierro y amonio en un disolvente prótico tal como etanol, con calentamiento a una temperatura tal como 80°C . La anilina resultante se puede convertir en un bromuro utilizando una reacción de Sandmeyer, un tratamiento con CuBr_2 y nitrito de t-butilo en un disolvente tal como acetonitrilo. Un acoplamiento catalizado por paladio de un tiol con el bromuro se puede lograr utilizando una fuente de paladio tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando tal como Xanthphos en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina en un disolvente tal como 1,4-dioxano, calentando opcionalmente a una temperatura tal como 100°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)-piridin-2-ona sustituida apropiada (p. ej., 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona tal como se representa en el Esquema 9) utilizando el condiciones estándares de acoplamiento de aminoácidos tales como PyBOP en DMSO. El tioéter resultante se puede oxidar al sulfóxido o sulfona correspondiente mediante el uso de los equivalentes apropiados de un oxidante tal como m-CPBA en un disolvente tal como DCM. El grupo R_6 cloro puede ser reemplazado por un grupo R_6 alternativo en una Etapa 10 adicional o después de la Etapa 5, o antes del acoplamiento de amida. Ejemplos de grupos R_6 alternativos incluyen los sustituyentes que se pueden incorporar mediante el uso de acoplamientos de paladio tal como una reacción de Buchwald para dar grupos amina (p. ej., morfolino). El sustituyente R_6 puede ser sometido a modificaciones posteriores adecuadas para dar un sustituyente R_6 alternativo. Una muestra representativa de modificaciones de este tipo incluye la separación grupo protector, seguido por reacciones de acoplamiento de amida adicionales, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación.

Esquema 10

El Esquema 10 representa una síntesis de análogos de benceno modificados, en donde Z es un grupo éter siguiendo una ruta general que utiliza una química bien establecida. A partir 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-pirán-4-ilo en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio en un disolvente como polar tal como 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)-piridin-2-ona sustituida apropiada utilizando condiciones estándares de acoplamiento de aminoácidos tales como PyBOP en DMSO . El grupo R_6 cloro puede ser reemplazado por un grupo R_6 alternativo en un adicional después de la Etapa 5, o antes del acoplamiento de amida. Ejemplos de grupos R_6 alternativos incluyen los sustituyentes que se pueden incorporar mediante el uso de acoplamientos de paladio tal como una reacción de Buchwald para dar grupos amina (por ejemplo, morfolino). El sustituyente R_6 puede someterse a modificaciones posteriores adecuadas para dar un sustituyente R_6 alternativo. Una muestra representativa de modificaciones de este tipo incluye la separación del grupo protector, seguido por reacciones de acoplamiento de amida adicional, reacciones de aminación reductora o alquilación.

Una persona de experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que en los esquemas anteriores el orden de muchas de las etapas es intercambiable.

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 invención 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, profármaco, metabolito, polimorfo, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable 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 de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratar 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 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, profármaco, metabolito, 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 descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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 invención 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 invención 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 descripción 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; 5
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; 10
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; 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; 15
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.

Cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse utilizando uno o más compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con 20
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, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebra/glioma maligno, ependimoma, 25
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, 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 30
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 carcinóide 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, 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 40
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, micosis fungoide, síndromes de mielodisplasia, mielodisplasia/enfermedades mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, 45
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 faríngeo, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasias de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer de recto, 50
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, 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 55
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.

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 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. 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 trastornos proliferativos de células de los pulmones, o se utilizan para identificar candidatos adecuados para tales fines. 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 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).

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. 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, 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. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cáncer de colon o trastornos proliferativos de 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 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.

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

- 5 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 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 DCC.
- 10 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).
- 15
- 20 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.
- 25
- 30 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.
- 35
- 40 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.
- 45
- 50 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, esirro 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).

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, 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 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.

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 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 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 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.

Un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable 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 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.

5 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.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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, profármaco, metabolito, 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.

20 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 invención, o una sal, profármaco, metabolito, 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, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser más eficaz que la terapia de combinación en la inducción de un efecto biológico deseado.

30 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, profármaco, metabolito, 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.

35 Un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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.

40 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 descripción 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.

50 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. 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).

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 metastasizado. Además, la gravedad puede describir el número de lugares en los que se ha metastasizado 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.

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.

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.

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 metastasiza), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.

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.

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.

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.

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.

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.

5 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.

10 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.

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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

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).

40 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.

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.

45 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.

5 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 medir como un diámetro del tumor.

10 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.

15 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.

25 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.

35 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.

45 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, profármaco, metabolito, 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 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, profármaco, metabolito, 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.

5 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.

15 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.

25 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, profármaco, metabolito, 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, profármaco, metabolito, 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.

40 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, 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, metabolito, 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, profármaco, metabolito, 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, profármaco, metabolito, 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.

5 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, profármaco, metabolito, 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
10 invención, o una sal, profármaco, metabolito, 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.

15 La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, 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.

20 La presente descripción proporciona métodos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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 una realización, 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
25 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.

30 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,
35 el complejo se compone de polipéptidos componentes expresados de forma recombinante, por ejemplo, EZH2, EED, SUZ12, con o sin RbAp48.

40 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).

45 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 una realización, 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
50 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.

5 En una realización, 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, en una realización, 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
10 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 una realización, el marcador se añade al amino N-terminal del o de los péptidos. En una realización, el marcador está adjuntado carboxi C-terminal del o de los péptidos.

15 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.

20 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
25 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
30 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.

40 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.

45 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
50 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. En una realización, 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 descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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 descripción, 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, los 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, profármaco, metabolito, 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 descripción, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. La administración a un sujeto en necesidad del mismo de un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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 descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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 descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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 invención 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, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad del mismo, en donde la administración del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, 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 invención 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, profármaco, metabolito, 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 descripción o una sal, profármaco, metabolito, 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 aromataasa, 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/cdb_0.asp.

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

Antibióticos ejemplares incluyen, pero no se limitan a doxorubicina (Adriamicina); doxorubicina liposomal (Doxil); mitoxantrona (Novantrona); bleomicina (Blenoxano); daunorubicina (Cerubidina); daunorubicina liposomal (DaunoXome); dactinomomicina (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 (Aduvici); 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).
- 5 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).
- 10 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 (Milotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.
- 15 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.
- 20 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).
- 25 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 (Camptosar); topotecan (Hicamtina); amsacrina o lamellarina D (LAM-D).
- 30 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.
- 35 Inhibidores de serina/treonina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ruboxistaurin; eril/easudil hidrocloreuro; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitrine); SNS- 032 (BMS-387032); PKC412; briostatina; KAI-9803, SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP- 1347 o PD 332991.
- 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 (Avastina); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Milotarg); 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.
- 40

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.

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

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

- 10 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 difitox (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 1 M) o lovastatina.

- 15 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 descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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, un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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), Campotecina-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).

- 30 Un compuesto de la presente descripción, o una sal, profármaco, metabolito, 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.

- 35 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 ERBL), 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-Ab1), 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).

- 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), hidrocloreto de Erlotinib (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).
- 10 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

- 25 La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de las Fórmulas descritas 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 descripción 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., ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y LD₅₀ (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 LD₅₀/ED₅₀. 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 mezcladura, 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, benzenosulfónico, 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-clorobenzenosulfónico, 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.

5 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.

10 Los compuestos de la presente descripción 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 descripción se pueden suministrar en forma de profármaco. "Profármacos" pretende incluir cualesquiera soportes unidos covalentemente que liberan un fármaco parental activo de la presente descripción in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos en la presente descripción 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 descripción 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.

20 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).

25 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.

30 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.

35 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). 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.

40 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. Basado en la presente descripción, el experto puede identificar y utilizar otros componentes y metodología útiles para la práctica de la presente invención.

50 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.

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.

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. N° 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.

Todas las publicaciones y documentos de patente citados en esta memoria se incorporan en la misma como referencia tal y como si dicha publicación o documento fuera específica e individualmente indicado para ser incorporado en esta memoria como referencia. La cita de publicaciones y documentos de patente no pretende ser una admisión de que cualquier técnica anterior es pertinente, ni constituye admisión alguna en cuanto a los contenidos o fecha de los mismos. Habiendo ahora descrito la descripción 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

Los espectros ¹H-RMN se tomaron utilizando CDCl₃, 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

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%),

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).

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)

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)

5 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.

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

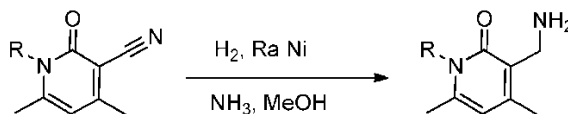
10 El análisis por HPLC también puede ser realizado en un Shimadzu LC-2010 CHT utilizando una columna YMC ODS-A, C18, (150x4,6x5 mm) a temperatura ambiente con un Caudal de 1,4 mL/min. Se utiliza un volumen de inyección de 10 mL y la detección se produce a través de UV/PDA. La fase móvil A es TFA al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

15 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.

Procedimiento general para la síntesis de las aminas de piridona

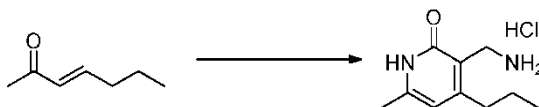


20 R= p. ej., -CH₂Ph, -CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OMe

25 A una disolución del compuesto ciano (1 eq.) en MeOH se añadieron una cantidad catalítica de níquel Raney y disolución de amoníaco. La mezcla se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 1 h. Tras la compleción de la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite lavado con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para dar la amina deseada. Este procedimiento es aplicable a una amplia variedad de grupos R descritos en los ejemplos. En general, las ciano-piridinas pueden estar disponibles de proveedores comerciales o se pueden sintetizar a través de métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

Síntesis de materiales de partida o intermedios

3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl

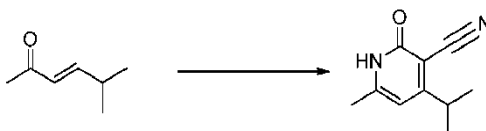


30 A una disolución agitada de *t*-BuOK (20,0 g, 179 mmol) y cianoacetamida (16,5 g, 196 mmol) en DMSO (300 mL) se añadió (3E)-3-hepten-2-ona (20,0 g, 178 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 minutos y luego se añadió *t*-BuOK adicional (60,0 g, 712 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de oxígeno y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se purgó con argón y se enfrió hasta 0°C. La mezcla se diluyó con HCl ac. y se recogió el precipitado resultante. El sólido se lavó con agua y se secó para dar 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (15,0 g, 47% de rendimiento).

35

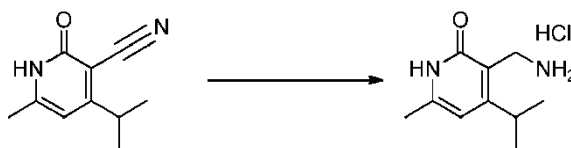
5 A una disolución agitada de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (15,0 g, 85,1 mmol) en metanol (600 mL) y HCl concentrado (15 mL) se añadió Pd(OH)₂ (15,0 g). La mezcla se agitó durante 48 horas bajo atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *en vacío*. Se añadió etanol al residuo, se recogió el precipitado resultante y se secó para dar el compuesto del título como un sólido (13,0 g, rendimiento 60%) de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 11,86 (br. s., 1H), 6,00 (s, 1H), 3,78 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,61 (br. s., 2H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (sxt, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



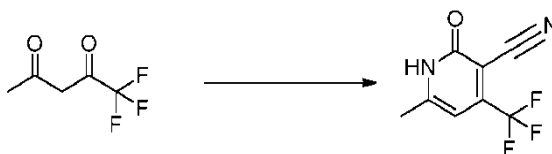
10 A una disolución de 2-cianoacetamida (35,1 g, 417 mmol) y *t*-BuOK (42,5 g, 379 mmol) en DMSO (631 mL) se añadió 5-metil-3-hexen-2-ona (50,0 ml, 379 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 23°C durante 30 min y luego se añadió *t*-BuOK adicional (127 g, 1137 mmol). El gas N₂ fue desplazado por gas O₂ y la mezcla se agitó durante 45 h a 23°C bajo oxígeno. La mezcla se enfrió a 0°C, se diluyó con H₂O (200 ml) y HCl (5 N, 227 ml, añadido lentamente). La mezcla se agitó durante 15 min a 0°C y el sólido se filtró con un embudo Buchner. El sólido se lavó con H₂O (1500 ml) y se secó con aire caliente (55°C, 16 h) para dar 6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (26,6 g, rendimiento 40%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,14 ppm (s, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,8Hz, 6H); LC-MS: *m/z* 177,1 [M+1], 198,9 [M+23].

3-(aminometil)-6-metil-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl



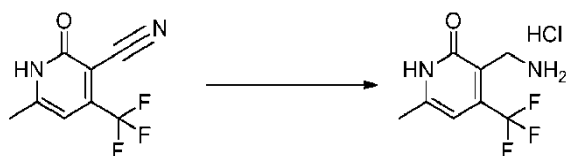
20 A una disolución de 6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (5,00 g, 28,4 mmol), y en MeOH (400 ml) y HCl (8,8 ml, 12 M) se añadió Pd(OH)₂ al 10% (5,17 g, 3,68 mmol) bajo atmósfera de N₂. El gas N₂ fue desplazado por gas H₂ y la mezcla se agitó durante 24 h a 23°C bajo hidrógeno. El gas H₂ fue desplazado por gas N₂ y la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo se trituroó con EtOH-TBME, el sólido se recogió con un embudo Buchner y se secó en vacío para dar el compuesto del título (6,15 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,9 (br-s, 1H), 8,03 (br-s, 2H), 6,12 (s, 1H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,8Hz, 6H).

6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



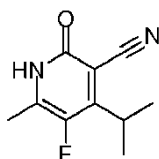
30 A una disolución de 2-cianoacetamida (14,0 g, 166 mmol) y trifluoroacetilacetona (20,0 ml, 166 mmol) en H₂O (332 ml) se añadió K₂CO₃ (6,60 g, 47,9 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 15 h. El sólido precipitado se filtró con un embudo Buchner, se lavó con H₂O enfriada con hielo, y se secó con aire caliente (60°C, 16 h) para dar el compuesto del título (17,6 g, 52%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,38 (s, 3H), 6,66 (s, 1H).

3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl



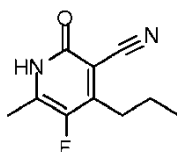
- 5 A una disolución de 6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (400 mg, 1,98 mmol) en MeOH (19,8 mL) y HCl (436 μ l, 12M) se añadió Pd(OH)₂ al 10% (361 mg, 0,257 mmol) en atmósfera de N₂. El gas N₂ fue desplazado por gas H₂ y la mezcla se agitó durante 18 h a 23°C en bajo hidrógeno. El gas H₂ fue desplazado por gas N₂. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo se trituró con MeOH-Et₂O, se recogió con un embudo Buchner y se secó *en vacío* para dar el compuesto del título (433 mg, 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,31 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 6,43 (s, 1H).

5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



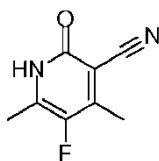
- 10 A una disolución agitada de 6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (225 mg, 1,277 mmol) en MeCN (6 mL) se añadió Selectfluor (620 mg, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 23°C, la mezcla de reacción se concentró en vacío. El 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.

15 5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



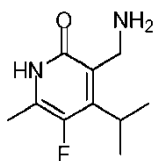
El compuesto del título se preparó de la misma manera como se describe para 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (rendimiento 20%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,80 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz 2 H), 2,31 (d, J = 2,1 Hz, 3 H), 1,73 (tq, J = 7,4, 7,4 Hz, 2 H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); LCMS E-S (M+H) = 195,2.

20 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



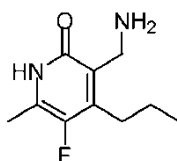
El compuesto del título se preparó de la misma manera como se describe para 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (rendimiento 15%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,46 (d, J = 3,1 Hz, 3 H), 2,44 (d, J = 7,4, 3,1 Hz, 3 H); LCMS E-S (M+H) = 167,2.

25 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona



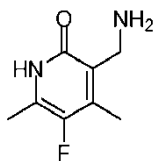
- 5 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,515 mmol) en matraz de 100 mL se disolvió en una mezcla de MeOH (6 mL) y 2 mL de NH_3aq (2 mL, 25%). La reducción se llevó a cabo utilizando H-Cube con Ni-Raney como catalizador a temperatura ambiente durante 3-4 h. Tras 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, CD_3OD) 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.

3-(aminometil)-5-fluoro-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona



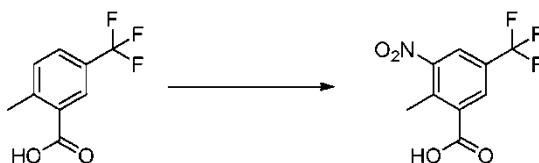
- 10 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (rendimiento 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,76 (s, 2 H), 2,61 (dt, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 2 H), 2,31 (d, $J = 2,8$ Hz, 3 H), 1,57 (tq, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 2 H), 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); LCMS E-S (M+H) = 199,2.

3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona



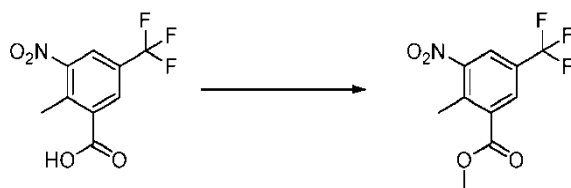
- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que la descrita para 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (rendimiento 92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,79 (s, 2 H), 2,29 (d, $J = 3,3$ Hz, 3 H), 2,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 3 H); LCMS E-S (M+H) = 171,2.

Ácido 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico



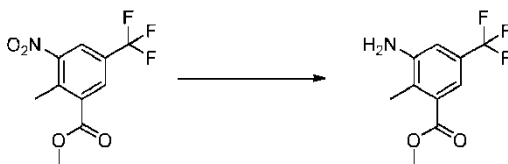
- 20 A una disolución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (2,00 g, 9,80 mmol) en H_2SO_4 (20 mL, 12 N) se añadió HNO_3 (2 mL, 12 N) a 0°C . Después de agitar durante 3 horas, se añadió agua y se recogió el precipitado resultante. El sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,90 g, rendimiento 76%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 8,43 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 2,77 (s, 3H); MS (ES) [M-H] 247,8.

2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



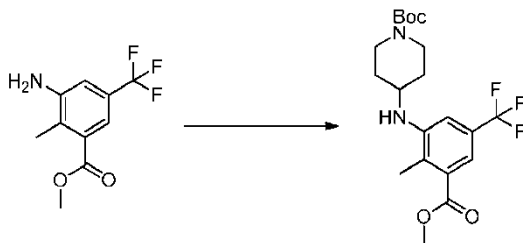
5 A una disolución de ácido 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (21,0 g, 84,3 mmol) en DMF (200 mL) se añadió carbonato de potasio (35,0 g, 253 mmol) y yoduro de metilo (24,0 g, 169 mmol). La mezcla se agitó a 60°C y después de agitar durante 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a 23°C y se filtró. El filtrado se concentró *en vacío* y el residuo se disolvió en EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ heptano-EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título (20,0 g, rendimiento 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm); 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); MS (ES) [M-H] 261,9.

3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



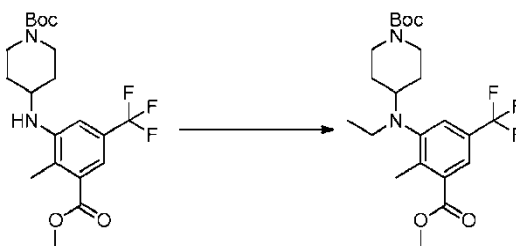
10 A una disolución agitada de 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (20,0 g, 76,0 mmol) en MeOH (400 ml) se añadió Pd(OH)₂ (2,00 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *en vacío* para dar el compuesto del título como un sólido naranja (10,2 g, rendimiento 58%). H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,47 (brs, 1H), 7,01 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

4-[[3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc.*-butilo



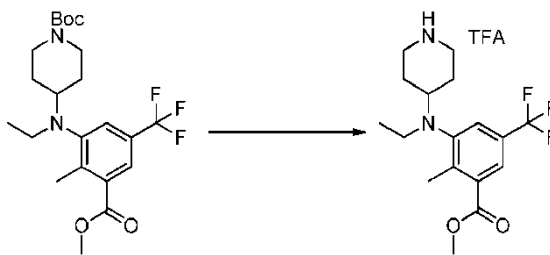
20 A una disolución agitada de 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (6,00 g, 25,7 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL) y AcOH (6 mL) se añadió piperidona *N*-Boc (6,70 g, 33,4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (13,6 g, 64,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 20 horas. Luego se añadió NaHCO₃ saturada y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂ heptano/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título (10,6 g, rendimiento 98%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,37 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ES) [M-H] 415,1.

25 **4-[[etil[3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc.*-butilo**



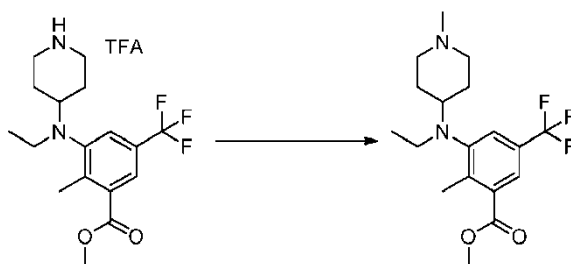
5 A una disolución agitada de 4-[[3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo (10,6 g, 25,4 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) y AcOH (10 mL) se añadió acetaldehído (2,80 g, 63,5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (13,4 g, 63,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 24 horas. Luego se añadió NaHCO_3 saturado y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2 heptano/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de aceite (4,50 g, rendimiento 40%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 7,82 (br.s., 1H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,96-4,18 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,89 (tt, $J = 11,0, 3,7$ Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES) $[\text{M}+\text{Na}]$ 467,0.

3-[etil(piperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo sal TFA



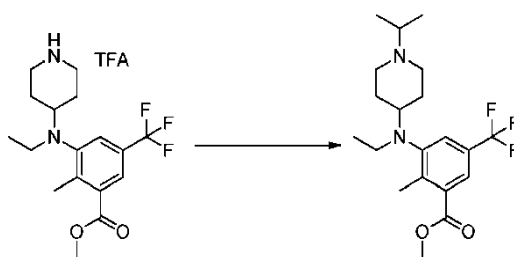
15 A una disolución agitada de 4-[[3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo (4,50 g, 10,1 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se añadió TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío para dar el compuesto del título en forma de un producto bruto (7,70 g).

3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



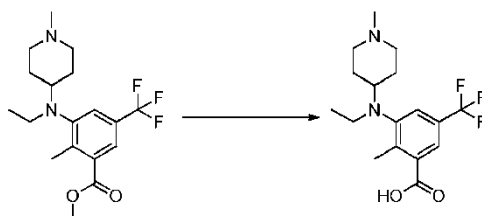
20 A una disolución agitada de 3-[etil(piperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo, sal de TFA (material bruto, 5,30 g, 12,0 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL) y AcOH (10 mL) se añadió formaldehído (15 mL, disolución acuosa al 44%) y triacetoxiborohidruro de sodio (6,40 g, 30,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 2,5 días. A continuación, se añadió NaHCO_3 saturado y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO_2 heptano/EtOAc = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,20 cg, rendimiento 28%). ^1H -RMN (400cMHz, CDCl_3) δ ppm; 7,81 (br.s., 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$ 359,1.

3-(etil[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



5 A una disolución agitada de 3-[etil(piperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo, sal de TFA (material bruto, 1,30 g, 3,36 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y AcOH (5 mL), se añadió acetona (590 mg, 10,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,80 g, 8,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 6 días y luego se añadió NaHCO_3 saturado y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ heptano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (220 mg, rendimiento 17%).¹HRMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 7,79 (br.s., 1H), 7,44 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,61-2,75 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,00 (s x 2, 6H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$ 387,2.

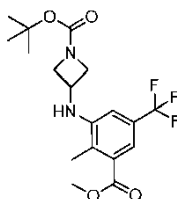
Ácido 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il) amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico



15 A una disolución agitada de 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (700 mg, 1,95 mmol) en metanol (15 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 590 μl , 2,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar a 23°C , se añadió HCl (2 M) a la mezcla. La mezcla se acidificó a pH = 5 y se concentró *en vacío* para dar el compuesto del título en forma de productos brutos (1,26 g).

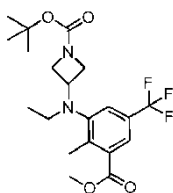
Siguiendo el mismo método de preparación para el ácido 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico, los siguientes compuestos del título se prepararon a partir de metilo 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo y terc-butilo 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc.-butilo.

20 3-((3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc.-butilo



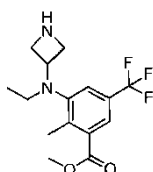
¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,49 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,39 (dd, $J = 7,2$ Hz, 8,8 Hz, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,19 (br, d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

3-(etil(3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc.-butilo



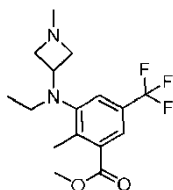
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (br, 2H), 3,00 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 417,41.

5 **3-(azetidin-3-il(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo**



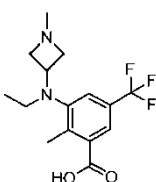
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,68 (br, 2H), 2,99 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 317,32.

3-(etil(1-metilazetidin-3-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



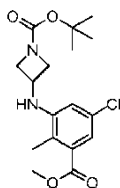
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (br, dd, $J = 7,2$, 7,2 Hz, 2H), 2,94 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,72 (br, t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 331,09.

Ácido 3(etil(1-metilazetidin-3-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico



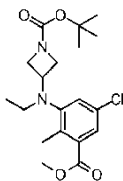
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,44 (br, 1H), 3,86 (br, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,04 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 317,32.

3-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)azetidin-1-carboxilato de terc.-butilo



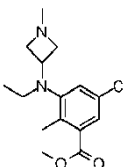
¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, *J* = 7,2, 7,8 Hz, 2H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (dd, *J* = 4,4, 8,3 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

3-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)(etil)amino)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo



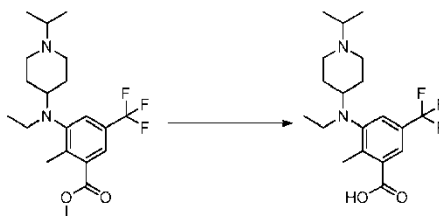
5 ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,98 (dd, *J* = 8,0, 7,5 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,62-3,56 (br, 2H), 2,98 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,42 (s, 9 H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo



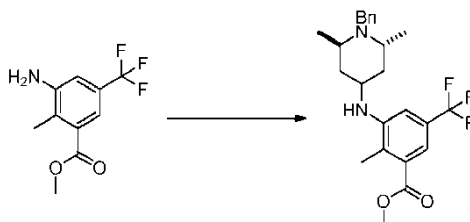
10 ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (dd, *J* = 6,5, 8,0 Hz, 2H), 2,93 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,83 (bt, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); LCMS (M+H)=297,30.

Ácido 3-{etil[1-(propan-2-il) piperidín-4-il]amino}-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico



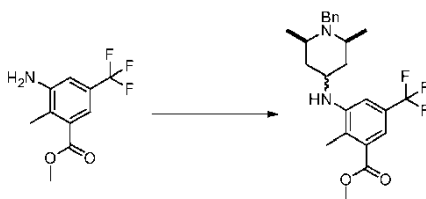
15 A una disolución agitada de 3-{etil[1-(propan-2-il)piperidín-4-il]amino}-2-metil-5- trifluorometil)benzoato de metilo (220 mg, 0,569 mmol) en metanol (4 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 170 ul, 0,854 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar a 23°C, se añadió HCl (2 M) a la mezcla. La mezcla se acidificó a pH = 5 y se concentró en vacío para dar el compuesto del título en forma de productos bruto (510 mg).

3-[[2R*,6R*]-1-bencil-2.6-dimetilpiperidín-4-il]amino}-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



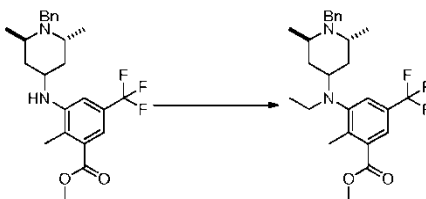
5 A una disolución agitada de 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (400 mg, 1,72 mmol) en THF (15 mL) y TFA (491 μ L), se añadió (2R, 6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (410 mg, 1,89 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (765 mg, 3,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 2 horas. A continuación, se añadió NaHCO₃ a 0°C hasta pH 8-9, y el contenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂; heptano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (278 mg, rendimiento 37%). ¹H-RMN (400M Hz, CDCl₃) δ ppm; 7,21-7,40 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60-3,73 (m, 2H), 3,46 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,17-1,26 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

3-[[2R*,6S*]-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros)



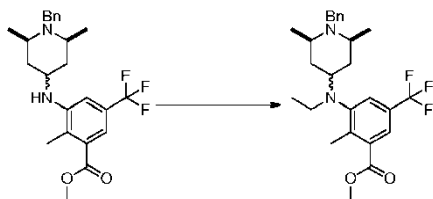
15 A una mezcla agitada de TM de 3Å (1,0 g), 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil) benzoato de metilo (350 mg, 1,50 mmol) y (2R, 6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (359 mg, 1,65 mmol) en cloroformo (10 mL) se añadió ácido acético (500 μ L) a 0°C y se agitó a ta durante 7 horas. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (670 mg, 3,00 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ ac.hasta pH 8-9. El TM de 3Å se separó por filtración con Celite y el contenido se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 5/1 a 3/1). Las fracciones objetivo se recogieron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂; heptano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (223 mg, 62% de rendimiento.). Para isómero principal; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40-7,21 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,91(s, 3H), 3,88 (d, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,83-1,69 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 6,4Hz, 6H).

3-[[2R*, 6R*]-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



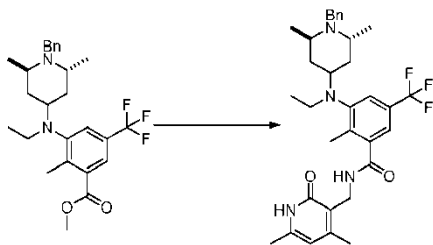
30 A una disolución agitada de 3-[[2R, 6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (278 mg, 0,640 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y AcOH (500 μ L) se añadió acetaldehído (359 mg, 6,40 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (428 mg, 1,92 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 7 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ ac. hasta pH 8-9. El contenido se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ heptano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (236 mg, 80% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 7,79 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,04-3,15 (m, 4H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

40 **3-[[2R*, 6R*]-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (mezcla de diastereoisómeros)**



5 A una disolución agitada de 3-[[[(2R, 6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (223 mg, 0,513 mmol) en cloroformo (4 mL) y ácido acético (500 μ L) se añadió acetaldehído (1,0 mL) y se agitó durante 30 min a 0°C. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (343 mg, 1,54 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaHCO_3 ac. hasta pH 8-9. El contenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 4/1 a 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (105,5 mg, 44% de rendimiento). MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]$ 463,3.

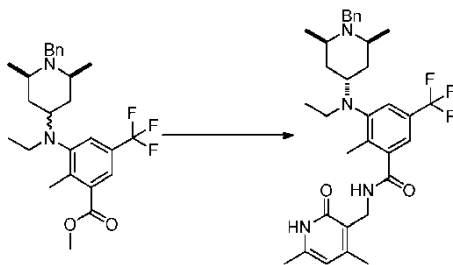
10 **3-[[[(2R*, 4S*, 6R*)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida**



15 A una disolución agitada de 3-[[[(2R, 6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (236 mg, 0,510 mmol) en etanol (5 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 269 μ L, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró en vacío y se secó a presión reducida para dar la sal sódica del ácido carboxílico bruto.

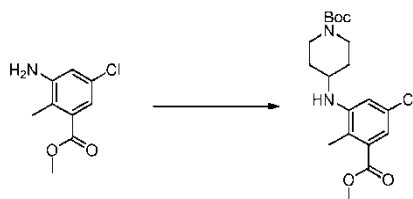
20 A una disolución agitada de sal de sodio de ácido carboxílico bruto y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona, sal de HCl (125 mg, 0,664 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió PyBOP (398 mg, 0,766 mmol) y base de Hunig (445 μ L, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (dos veces) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La capa orgánica reunida se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO_2 ; acetato de etilo/ MeOH = 50/1-8/1). Para dar el compuesto del título en forma de un compuesto un amorfo blanco (267 mg, rendimiento 90%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,14-7,36 (m, 8H), 5,94 (s, 1H), 4,53-4,56 (m, 2H), 3,85 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,02-3,14 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,32-1,82 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

25 **3-[[[(2R*, 4S*, 6R*)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida**



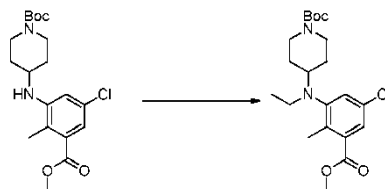
A una disolución agitada de 3-[[2R, 6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etilamino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (106 mg, 0,228 mmol) en etanol (2,0 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 91,2 ul, 0,456 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a ta, el disolvente se separó en vacío y se secó a presión reducida. A una disolución agitada de este residuo y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona, sal de HCl (55,9 mg, 0,297 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió base de Hunig (199 ul, 1,14 mmol) y PyBOP (178 mg, 0,342 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua. El contenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 50/1 a 40/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (35,6 mg, 27% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,34-7,08 (m, 7H), 5,96 (s, 1H), 4,54 (d, J = 6,0Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,82-1,47 (m, 4H), 1,00 (d, J = 6,4Hz, 6H), 0,81(t, J = 6,8Hz, 3H); MS(ES) [M+H] 583,0.

4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc.- butilo



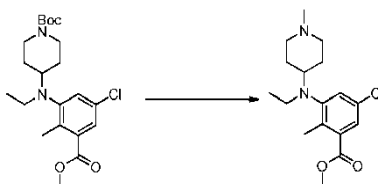
A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1,40 g, 7,04 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) y AcOH (2,50 g, 42,2 mmol) se añadió piperidona N-Boc (1,96 g, 9,85 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,40 g, 21,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 18 horas y después se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) y las capas orgánicas reunidas se concentraron *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂ heptano/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título en forma de aceite (2,40 g, rendimiento 89%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,09 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (m, 2H).

4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc.- butilo



A una disolución agitada de 4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (2,40 g, 6,28 mmol) en diclorometano (50 mL) y ácido acético (1,8 mL) se añadió acetaldehído (830 ul, 12,6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,00 g, 18,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 horas. Entonces se añadió NaHCO₃ ac. y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica reunida se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂ heptano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,56 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,04(m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,02 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,83-0,89 (t, J= 7,0 Hz, 3H); MS(ES) [M+Na] 433,0.

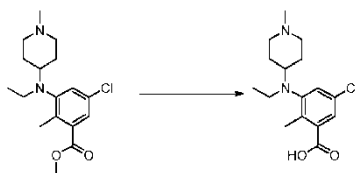
5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 4-[[3-(metoxicarbonil)-2-metil-5-clorofenil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (2,20 g, 5,35 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió TFA (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en vacío para dar la sal de TFA como un producto bruto.

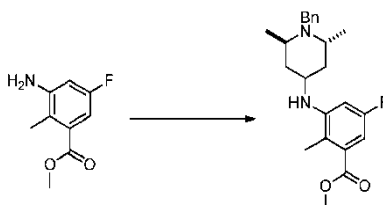
5 A una disolución agitada de la sal TFA en THF (20 mL) y ácido acético (305 ul) se añadió formaldehído (3 mL, disolución acuosa al 44%) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,40 g, 16,1 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 19 horas y después se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL) y la capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂heptano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de aceite. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,54 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,07 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,66-2,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86-1,93 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 4H), 0,86 (t, J= 6,8 Hz, 3H).

Ácido 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metilbenzoico



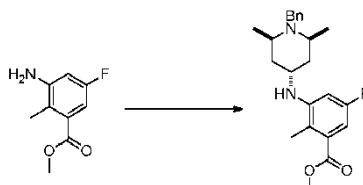
15 A una disolución agitada de 5-cloro-3-[etil(metilpiperidin-4-il)-amino]-2-metilbenzoato de metilo (1,06 g, 3,26 mmol) en metanol (10 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 780 ul, 3,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. Después de enfriar a 23°C, se añadió HCl (2 M, 2 mL) a la mezcla y la mezcla se acidificó a pH = 5 y se concentró *en vacío* para dar el compuesto del título en forma de productos brutos. (1,80 g).

3-[[2R, 6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



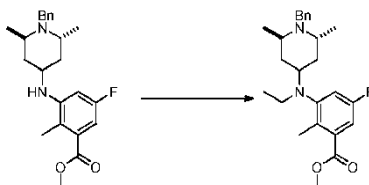
20 A una disolución agitada de 3-amino-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (520 mg, 2,84 mmol) en THF (20 mL) y TFA (813 uL) se añadió (2R, 6S)-1-bencil-2, 6-dimetilpiperidin-4-ona (679 mg, 3,12 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,27 g, 5,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas. Luego se añadió NaHCO₃ ac. a 0°C hasta pH 8-9, y el contenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂; heptano /acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (331 mg, 30% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,35-7,39 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,76 (dd, J=2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J=2,4, 11,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,46 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,06-3,12 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02-2,07 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,15-1,22 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,09 (d, J=7,2 Hz, 3H).

3-[[2R, 4R, 6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



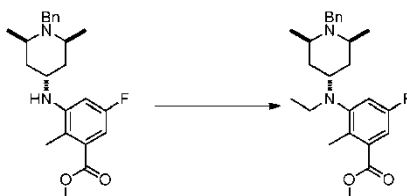
A una disolución agitada de 3-amino-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (171 mg, 0,931 mmol) en cloroformo (6 mL) y AcOH (266 uL) se añadió (2R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (212 mg, 0,980 mmol) y TM de 3Å (500 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a ta durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (415 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 horas. Luego se añadió NaHCO₃ ac. a 0°C hasta pH 8-9, y el contenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1. SiO₂; heptano/acetato de etilo = 5/1 a 3/1, 2. NH-SiO₂; heptano/acetato de etilo = 5/1, 3. NH-SiO₂; heptano/acetato de etilo = 10/1 a 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (85,0 mg, rendimiento 24%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,38-7,20 (m, 5H), 6,77 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,4, 11,6 Hz, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

3-[[2R,6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



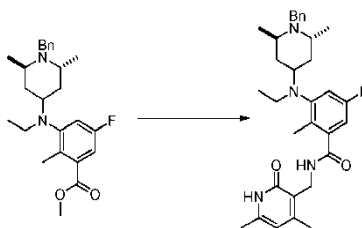
A una disolución agitada de 3-[[2R,6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (269 mg, 0,701 mmol) en diclorometano (5 mL) y ácido acético (500 uL) se añadieron acetaldehído (124 mg, 2,80 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (469 mg, 2,10 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con NaHCO₃ ac. hasta pH 8-9. El contenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂; heptano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro (277 mg, rendimiento 96%). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,19-7,36 (m, 6H), 6,97 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,02-3,10 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) [M+H] 413,0.

3-[[2R,4R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 3-[[2R,4R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (84,9 mg, 0,221 mmol) y acetaldehído (124 mg, 2,21 mmol) en cloroformo (2 mL), se añadió ácido acético (200 uL) a 0°C y se agitó a 23°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (148 mg, 0,662 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron TM de 3Å (200 mg) y acetaldehído (500 uL) a 0°C y se agitó a ta durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (148 mg, 0,662 mmol) a 0°C y se agitó a ta durante 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se después se enfrió bruscamente con NaHCO₃ hasta pH = 8-9. El contenido se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂; heptano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (48,5 mg, rendimiento 53%). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,36-7,19 (m, 6H), 6,96 (dd, *J* = 2,8, 9,6Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,4Hz, 6H), 0,83 (t, *J* = 6,8Hz, 3H).

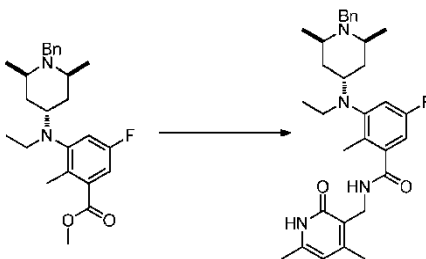
3-[[2R,6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil]-5-fluoro-2-metilbenzamida



5 A una disolución agitada de 3-[[[(2R, 6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (277 mg, 0,672 mmol) en etanol (5 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 269 ul, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró en vacío y se secó a presión reducida para dar la sal sódica del ácido carboxílico bruto.

10 A una disolución agitada de sal sódica del ácido carboxílico bruto y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona, sal de HCl (165 mg, 0,874 mmol) en DMSO (5 mL) se añadió PyBOP (525 mg, 1,01 mmol) y base de Hunig (586 ul, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró *en vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂; acetato de etilo sólo a acetato de etilo/MeOH = 50/1-8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (378 mg, rendimiento cuantitativo). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,20-7,38 (m, 5H), 7,02-7,10 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,01-3,05 (m, 4H), 2,67-2,81 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,52-1,83 (m, 3H), 1,32-1,39 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

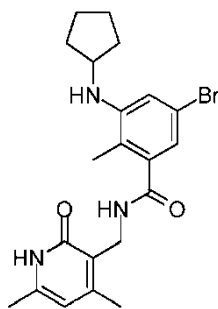
3-[[[(2R,4R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-fluoro-2-metilbenzamida



20 A una disolución agitada de 3-[[[(2R,4R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (48,5 mg, 0,118 mmol) en etanol (1,5 mL) se añadió NaOH ac. (5 M, 47,0 ul, 0,235 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó en vacío y se secó a presión reducida. A una disolución agitada de este residuo y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona, sal de HCl (28,8 mg, 0,153 mmol) en DMSO (1 mL) se añadió PyBOP (91,8 mg, 0,176 mmol) y base de Hunig (102 ul, 0,588 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH SiO₂, acetato de etilo/MeOH = 50/1 a 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50,1 mg, rendimiento 79%).

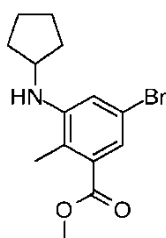
30 MS(ES) [M+H] 533,3.

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



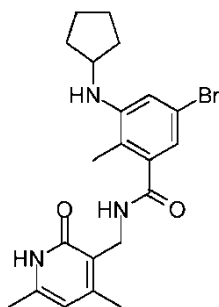
Compuesto 1

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



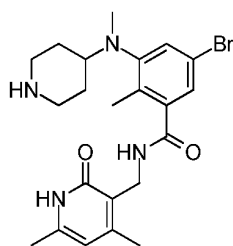
- 5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentil(metilamino))-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,75 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se añadieron Cs_2CO_3 (1,02 g, 2,63 mmol) y yoduro de metilo (1,45 g, 3,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 4 h. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el producto del compuesto deseado sin purificación adicional (0,39 g).

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



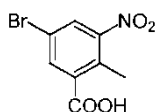
- 10 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) en etanol (5 mL), se añadió disolución acuosa de NaOH (1 equiv.) y la reacción se agitó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH 6. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó bajo presión reducida, proporcionando ácido puro (rendimiento del 50-60%). A una disolución de este ácido (1 equiv.) en DMSO (1,5 mL), se añadió PyBOP (1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y el precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con agua. A continuación, este sólido se agitó con acetonitrilo durante 10 min y se filtró de nuevo para obtener la molécula diana pura (rendimiento del 50-60%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,37-3,45 (m, 1H), 2,49 (3H fusionado en pico de disolvente), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,53-1,67 (m, 4H), 1,38-1,50 (m, 4H).
- 15
- 20

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 2: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida



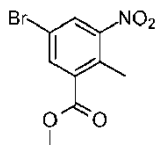
Compuesto 2

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



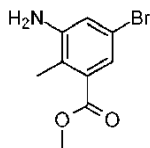
- 5 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL), se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) se añadió en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, precipitado sólido se filtró, el residuo resultante se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (71,7 g, 99,9%) que se utilizó para una reacción adicional.

- 10 Etapa 2: 5-bromo-2-metil-3-nitrobenceno de metilo



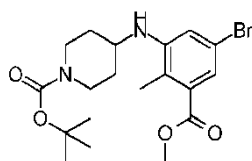
- 15 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1,103 mmol) en DMF (150 mL), se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el precipitado sólido se filtró, el residuo se lavó con éter dietílico (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto deseado (302 g, 99%) que se utilizó para una reacción adicional.

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



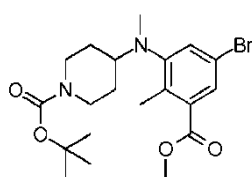
- 20 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenceno de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL), se añadieron bajo agitación cloruro de amonio (150 g, 2,777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1636 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite que se lavó con agua y acetato de etilo, filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto deseado.

Etapa 4: 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



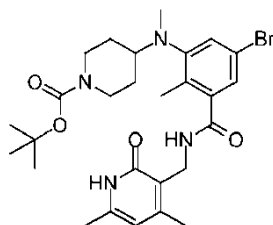
- 5 A una disolución agitada del producto bruto anterior 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,57 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (8,2 g, 41,15 mmol) en metanol (50 mL), se añadió ácido acético (1,2 g, 20,57 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, 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. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 5 (5 g, 57%).

Etapa 5: 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



- 10 A una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (3 g, 7,06 mmol) en acetonitrilo (25 mL), se añadieron carbonato de cesio (4,57 g, 14,11 mmol se añadieron) y yoduro de metilo (5 g, 35,2 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 proporcionar el compuesto deseado (2,5 g, 81%).
- 15

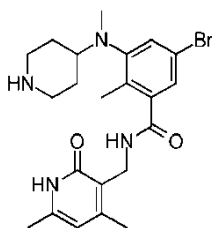
Etapa 6: 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



- 20 Se añadió NaOH acuoso (0,37 g, 9,38 mmol) a una disolución de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (2 g, 4,69 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 el pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, concentraron dando el ácido respectivo (1,7 g, 90%).

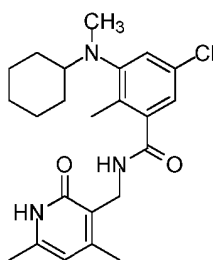
- 25 El ácido (1,7 g, 4,22 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (10 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,42 g, 9,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (3,66 g, 7,04 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación con cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado (1,3 g, 50%).

Etapa 7: 5-bromo-N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida



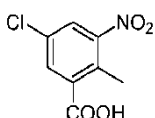
Una disolución agitada de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo 1,3 g, 2,39 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se basificó con bicarbonato sódico acuoso hasta 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 el compuesto deseado (0,9 g, 85%). LCMS: 461,15 (M + 1)⁺; HPLC: 98,52% (@ 254 nm) (R_t: 4,673; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,22 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 2,91 (d, 2H, J=11,6 Hz), 2,78 (bs, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32-2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,44-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 3: 5-cloro-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



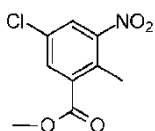
Compuesto 3

Etapa 1: Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4 g, 23,39 mmol) se añadió en porciones a H₂SO₄ conc. (27 mL) enfriado a -10°C. Después de 10 minutos, la mezcla de nitración {preparada como mezcla de HNO₃ conc. (3,3 g, 52,68 mmol) con H₂SO₄ conc. (4,4 mL)} se añadió gota a gota a -10°C. La masa de reacción resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío, dando el compuesto deseado (4,95 g, 99%).

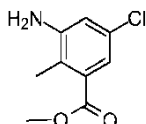
Etapa 2: 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,25 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (13,23 g, 125,18 mmol) y yoduro de metilo (17,77 g, 125,2 mmol). La masa de reacción

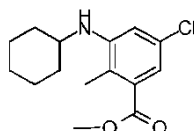
resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (60-120 de tamaño de malla), dando el compuesto deseado (6 g, 83%).

5 Etapa 3: 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo



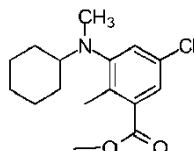
10 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 26,13 mmol) en etanol (60 mL) se añadieron cloruro de amonio (6 g, 112,1 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,88 g, 208,4 mmol) con agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado.

Etapa 4: 5-cloro-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo



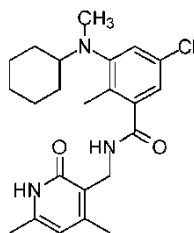
15 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo (1 g, 5,025 mmol) y ciclohexanona (0,739 g, 7,75 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,301 g, 5,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (390 mg, 0,00621 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 el compuesto deseado (1,4 g, contaminado con ciclohexanona).

20 Etapa 5: 5-cloro-3-(ciclohexil(metil)amino) -2-metilbenzoato de metilo (6):



25 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,4 g, 0,0049 moles) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (3,2 g, 0,0099 moles) y yoduro de metilo (3,5 g, 0,0024 moles); la masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 13 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 proporcionar el compuesto deseado (800 mg, 55%).

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

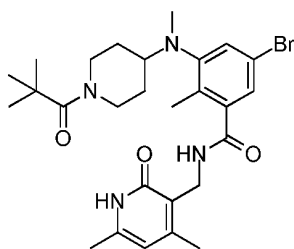


Se añadió NaOH acuoso (0,16 g, 4,06 mmol) a una disolución del compuesto 6 (0,8 g, 2,71 mmol) en EtOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido respectivo (0,7 g, 91%).

El ácido (0,7 g, 2,49 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (2 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,752 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (1,9 g, 3,73 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación en columna para proporcionar el compuesto del título (0,250 g, 25%).

LCMS: 416,35 (M + 1)⁺; HPLC: 99,01% (@ 254 nm) (R_t: 5,408; **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 µL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J=2 Hz), 6,88 (d, 1H, J=2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 2,70 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75-1,35 (m, 7H), 1,25-1,05 (m, 3H).

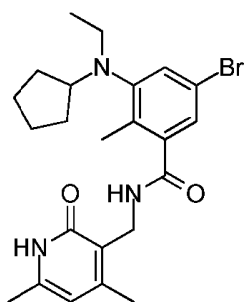
Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 4: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-2-metil-3-(metil(1-pivaloilpiperidin-4-yl)amino)benzamida



Compuesto 4

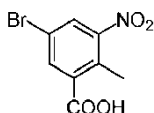
A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-2-Il)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-Il)amino)benzamida (0,05 g, 0,112 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron EDCl.HCl (0,064 g, 0,336 mmol), HOBT (0,03 g, 0,22 mmol), trietilamina (0,03 g, 0,336 mmol) y ácido pivalico (0,023 g, 0,224 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron, dando material bruto; que se purificó a continuación por cromatografía en columna para dar el compuesto deseado (0,03 g, 56%). LCMS: 545,20 (M + 1)⁺; HPLC: 98,60% (@ 254 nm) (R_t: 6,355; **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 µL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,25 (d, 1H, J=2,8 Hz), 7,05 (d, 1H, J=1,2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,23-4,25 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,76 (t, 2H, J=12,4 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 5: 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-2-metilbenzamida



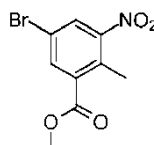
Compuesto 5

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



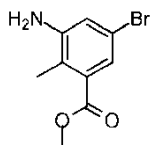
- 5 A una mezcla de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (15 g, 82,80 mmol) en H_2SO_4 conc, (60 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4 imidazolidindiona (13,07 g, 45,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió lentamente en 400 mL de agua enfriada con hielo. El sólido que precipitó se filtró, se lavó y se secó en vacío para dar el compuesto deseado (21 g, 98,22%).

Etapa 2: 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (3):



- 10 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (16 g, 61,54 mmol) en DMF (160 mL) se añadió yodometano (35,72 g, 248 mmol) y carbonato de sodio (26,28 g, 248 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el residuo sólido inorgánico se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se concentraron en vacío hasta sequedad. El residuo se re-disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio al 5% (700 mL) seguido de una disolución de HCl 5 M (300 mL). La capa orgánica se lavó finalmente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto deseado (16 g, 95%).

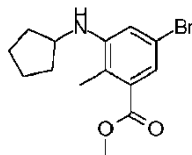
Etapa 3: 3-amino-5-bromobenzoato de metilo



- 20 A una disolución agitada de 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (17 g, 62,04 mmol) en etanol (85 mL) se añadió disolución de NH_4Cl (17 g en 85 mL de agua, 317,8 mmol) seguido de polvo de Fe (27,82 g, 498,12 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a 90°C durante 1 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener un sólido que se disolvió en disolución de bicarbonato de sodio. La capa

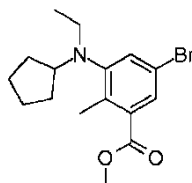
acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado (15 g, 99,14%).

Etapa 4: 3-bromo-5-(ciclopentilamino)benzoato de metilo



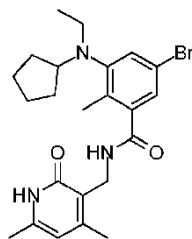
5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromobenzoato de etilo (2 g, 8,73 mmol) y ciclopentanona (2,2 g, 26,1 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (1,04 g, 17,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,37 g, 21,83 mmol) 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 el compuesto deseado (1,6 g, 61%).

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



15 A una disolución agitada de 3-bromo-5-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (0,3 g, 0,96 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de cesio (0,628 g, 1,92 mmol) y yoduro de etilo (0,748 g, 4,8 mmol); la masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 24 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 proporcionar el compuesto deseado (0,150 g, 46%).

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



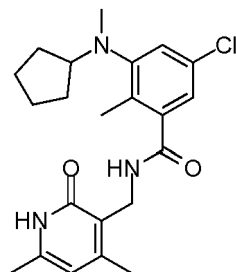
20 Se añadió NaOH acuoso (0,03 g, 0,75 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,170 g, 0,75 mmol) en EtOH (10 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad para dar ácido respectivo (0,15 g, 92,59%).

25 El ácido (0,15 g, 0,461 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,14 g, 0,923 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,35 g, 0,692 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 24%) como la sal de TFA. LCMS: 460,10 (M + 1)⁺; HPLC: 99,22% (@ 254 nm) (R_t: 5,115; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8

30

Hz), 3,47-3,48 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,33-1,63 (m, 8H), 0,78 (t, 3H, J=6,4 Hz).

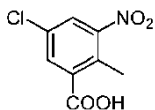
Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 7: 5-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-2-metilbenzamida



5

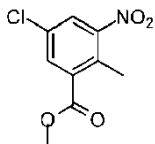
Compuesto 7

Etapa 1: Síntesis del ácido-5-cloro-2-metil-3- nitrobenzoico



10 Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4 g, 23,4 mmol) se añadió en pequeñas porciones a H₂SO₄ (27 mL) enfriado a -10°C y se agitó durante 10 minutos. Mezcla de nitración {preparada mezclando. HNO₃ conc. (3,3 g, 52,68 mmol) con H₂SO₄ (4,4 mL)} se añadió gota a gota a - 10°C. La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para dar ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (4,95 g, 99%).

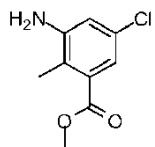
Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



15

20 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico, preparado análogamente al anterior, (6,75 g, 31,3 mmol) en DMF (33 mL) se añadió carbonato de sodio (13,2 g, 125 mmol) y yoduro de metilo (17,8 g, 125 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para dar 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 83,6%).

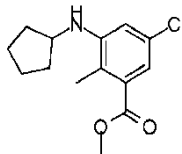
Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo



25 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 26,1 mmol) en etanol (60 mL) se añadieron cloruro de amonio (6 g, 112 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,9 g, 208 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se

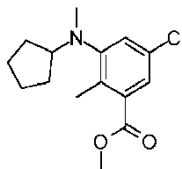
lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo



- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo (1 g, 5,0 mmol) y ciclopentanona (2,1 g, 25,0 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,6 g, 5,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,78 g, 12,5 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 de sílice en columna para proporcionar 5-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 89%).
- 10

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

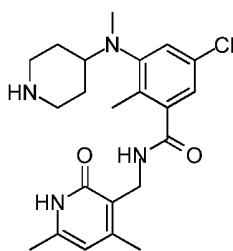


- 15 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,86 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,22 g, 3,7 mmol) y yoduro de metilo (1,32 g, 9,33 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Tras la compleción, la mezcla 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 5-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 95%).

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

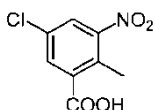
- 20 Se añadió NaOH acuoso (0,106 g, 2,66 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,77 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el metanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se lleva a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (0,4 g, 84%).
- 25 El ácido (0,1 g, 0,37 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (0,5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,114 g, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,29 g, 0,56 mmol) se añadió a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación en columna para proporcionar 5-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (100 mg, 66%). LCMS: 402,15 (M + 1)⁺; HPLC: 96,46% (@ 254 nm) (R_t: 5,289; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J=2 Hz), 6,91 (d, 1H, J=2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,41-3,45 (m, 1H), 2,50 (3H fusionado en el pico de disolvente), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,38-1,67 (m, 8H).
- 30
- 35

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 8: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida



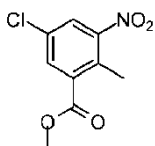
Compuesto 8

Etapa 1: Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



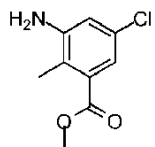
- 5 Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4 g, 23,39 mmol) se añadió a H₂SO₄ (27 mL) enfriado a -10°C. Después de 10 minutos, la mezcla de nitración {preparada como mezcla de HNO₃ conc. (3,3 g, 52,68 mmol) con H₂SO₄ conc. (4,4 mL)} se añadió gota a gota a -10°C. La masa de reacción resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (4,95 g, 99%).

10 Etapa 2: 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



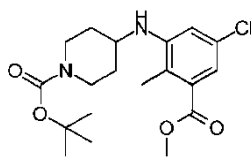
- 15 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,25 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (13,23 g, 125,18 mmol) y yoduro de metilo (17,77 g, 125,2 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (60-120 tamaño de malla), dando el compuesto deseado (6 g, 84%).

Etapa 3: 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo



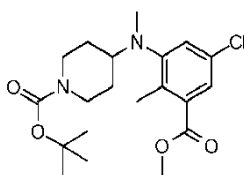
- 20 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 26,13 mmol) en etanol (60 mL) se añadieron cloruro de amonio (6 g, 112,1 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,88 g, 208,4 mmol) bajo agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se concentraron a sequedad a presión reducida, dando el compuesto deseado.
- 25

Etapa 4: 4-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



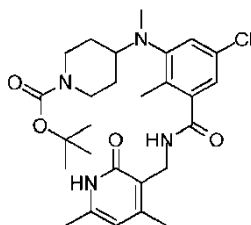
5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo (6 g, 30,15 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (29 g, 150 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (1,8 g, 30,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (4,7 g, 75,3 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 el compuesto deseado (4 g, 30%).

Etapa 5: 4-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



10 A una disolución agitada de 4-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino) piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (4 g, 9,09 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadieron carbonato de cesio (5,9 g, 18,09 mmol) y yoduro de metilo (6,95 g, 48,94 mmol); la masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 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 proporcionar el compuesto deseado (2,2 g, 53%).

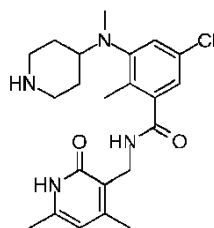
15 Etapa 6: 4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



20 NaOH acuoso (0,75 g, 1,86 mmol) se añadió a una disolución de 4-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,5 g, 1,26 mmol) en MeOH (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 se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se lleva a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (0,4 g, 84%).

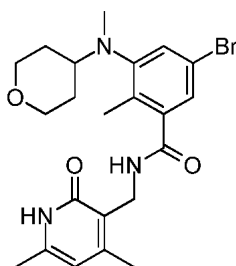
25 El ácido (0,4 g, 1,04 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1 mL) y se añadió 3-(metil amino)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,316 g, 2,09 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,816 g, 1,56 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,225 g, 41%).

Etapa 7: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida



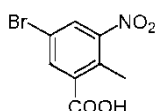
Una disolución agitada de 4-((5-cloro-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,2 g, 0,632 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió a la misma TFA (0,15 mL). La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto deseado (0,14 g, 53%) como su sal de TFA. LCMS: 417,25 (M + 1)⁺; HPLC: 96,16% (@ 254 nm) (R_f: 4,677; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,25 (d, 2H, J=12 Hz), 3,08 (m, 1H), 2,88 (bs, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,76 (bs, 4H).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 10: 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:



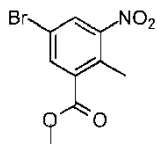
15 **Compuesto 10**

Etapa 1: Síntesis del ácido 3-bromo-2-metil-nitrobenzoico



A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276 mmol) en H₂SO₄ (200 mL) se añadió en porciones a temperatura ambiente 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 152 mmol), y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la compleción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para dar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (71,7 g, 99,9%).

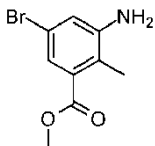
Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



25 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico, preparado de forma análoga a antes, (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,6 g,

4415 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el sólido se separó por filtración, y el residuo se lavó con dietiléter (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%).

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

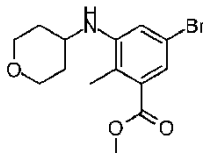


5

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

10

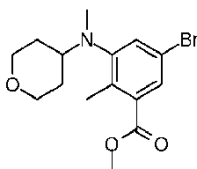
Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il) amino)benzoato de metilo



15

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 8,23 mmol) y-dihidro-2H-piran-4(3)-ona (1,06 g, 10,6 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (0,5 g, 8,23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,622 g, 9,87 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 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1,6 g, 61%).

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

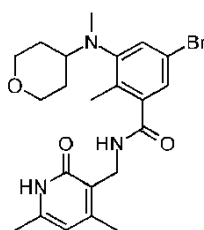


20

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,4 g, 1,26 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (0,79 g, 2,44 mmol) y yoduro de metilo (0,86 g, 6,11 mmol); la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la mezcla 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 la síntesis de 5-bromo-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) benzoato de metilo (0,33 g, 80%).

25

Etapa 6: 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

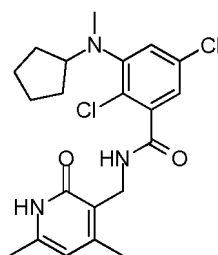


5 NaOH acuoso (0,19 g, 4,89 mmol) se añadió a una disolución de compuesto 6 (0,8 g, 2,4 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se lleva a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (0,70 g, 92%).

10 El ácido (0,7 g, 2,24 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,74 g, 4,89 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (1,9 g, 3,6 mmol) se añadió a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción, la mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo, seguido de purificación con cromatografía en columna para dar 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 (0,53 g, 54%). LCMS: 462,23 (M + 1)⁺; HPLC: 98,57% (@ 254 nm) (R_t: 5,276; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J=2 Hz), 7,04 (d, 1H, J=2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J=10,8 Hz), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 4H).

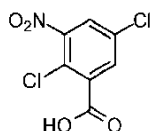
15

20 **Ejemplo 9:** Síntesis del Compuesto 13: 2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida



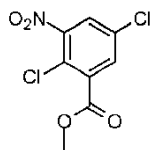
Compuesto 13

Etapa 1: Síntesis del ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico:



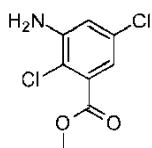
25 Ácido 2,5-diclorobenzoico (5 g, 26,2 mmol) se añadió a H₂SO₄ (50 mL) enfriado a -10°C en pequeñas porciones. Después de 10 minutos, mezcla de nitración {preparada mezclando HNO₃ conc. (2,5 mL) con H₂SO₄ conc. (10 mL)}, se añadió gota a gota a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y precipitó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en vacío para dar ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico (3,4 g, 65%).

30 Etapa 2: Síntesis de 2,5-dicloro-3-nitrobenzoato de metilo:



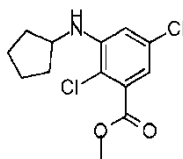
- 5 A una disolución agitada de ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico (3,2 g, 13,67 mmol) en DMF (30 mL) se añadieron carbonato de sodio (4,3 g, 40,56 mmol) y yoduro de metilo (9,7 g, 68,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 2,5-dicloro-3-nitrobenzoato de metilo (3 g, 90%).

Etapa 3: Síntesis de 3-amino-2,5-diclorobenzoato de metilo:



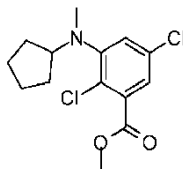
- 10 A una disolución agitada de 2,5-dicloro-3-nitrobenzoato de metilo (3,3 g, 13,1 mmol) en etanol (20 mL) se añadió cloruro de amonio (3,5 g, 64,81 mmol) disuelto en agua (20 mL) y hierro en polvo (7 g, 82,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y los sólidos se separaron por filtración a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-2,5-diclorobenzoato de metilo (2,5 g, 66%).

- 15 Etapa 4: Síntesis de 2,5-dicloro-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo:



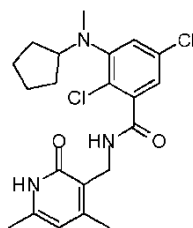
- 20 A una disolución agitada de 3-amino-2,5-diclorobenzoato de metilo (2,5 g, 11,5 mmol) y ciclopentanona (4,8 g, 57,1 mmol) en metanol (5 mL) se añadió ácido acético (0,6 g, 11,3 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,4 g, 22,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,5-dicloro-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (0,275 g, 8%).

Etapa 5: Síntesis de 2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo:



- 25 A una disolución agitada de 2,5-dicloro-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (0,275 g, 0,958 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de cesio (0,622 g, 1,9 mmol) y yoduro de metilo (0,689 g, 4,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 18 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para proporcionar 2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo (0,27 g, 93%).

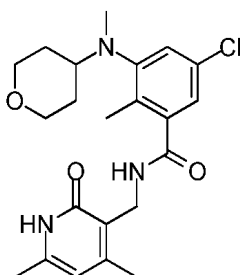
- 30 Etapa 6: Síntesis de 2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida



5 NaOH acuoso (0,50 g, 1,24 mmol) se añadió a una disolución de 2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo (0,25 g, 0,83 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el metanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 utilizando ácido cítrico. El producto se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad para dar el ácido deseado (0,21 g, 88%).

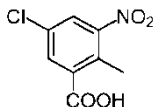
10 El ácido (0,21 g, 0,755 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,3 g, 1,97 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,757 g, 1,45 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Tras la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo. El compuesto se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar 2,5-dicloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0,1 g, 36%) como sal de TFA. LCMS: 422,10 (M + 1)⁺; HPLC: 97,58% (@ 254 nm) (R_t: 6,973; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,66 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (bs, 2H), 1,61 (bs, 2H), 1,48 (bs, 4H).

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 14: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



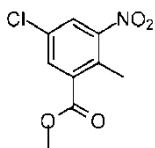
20 Compuesto 14

Etapa 1: Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



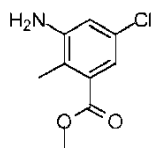
25 Ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (4 g, 23,39 mmol) se añadió a H₂SO₄ (27 mL) enfriado a -10°C. Después de 10 minutos de mezcla de nitración {preparada como mezcla de HNO₃ conc. (3,3 g, 52,68 mmol) con H₂SO₄ (4,4 mL)} se añadió gota a gota a -10°C. La masa de reacción resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua fría, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (4,95 g, 99%).

Etapa 2: 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



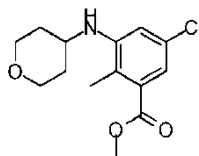
- 5 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,25 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (13,23 g, 125,18 mmol) y yoduro de metilo (17,77 g, 125,2 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice (60-120 tamaño de malla), dando el compuesto deseado (6 g, 84%).

Etapa 3: 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo



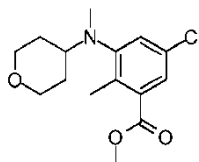
- 10 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 26,13 mmol) en etanol (60 mL) se añadió cloruro de amonio (6 g, 112,1 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,88 g, 208,4 mmol) con agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado que se usó de inmediato.
- 15

Etapa 4: 5-cloro-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo

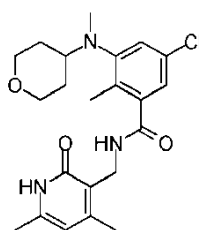


- 20 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 5,025 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (753 mg, 7,537 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (301 mg, 5,025 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (373 mg, 6,03 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 el compuesto deseado (700 mg, 49%).

Etapa 5: 5-cloro-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo



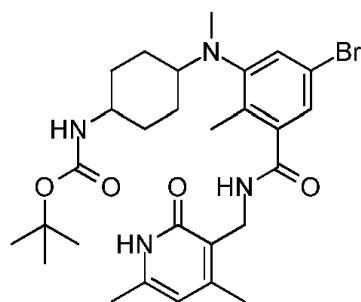
- 25 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (700 mg, 2,473 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,61 g, 4,946 mmol) y yoduro de metilo (1,82 g, 0,8 ml, 12,36 mmol); la masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 13 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 proporcionar el compuesto deseado (480 mg, 65%).
- 30 Etapa 6: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



5 NaOH acuoso (96 mg, 2,424 mmol) se añadió a una disolución de 5-cloro-2-metil-3-(metil (tetrahidro-2H-piran-4-il) amino)benzoato de metilo (0,48 g, 1,616 mmol) en EtOH (2 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 a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (0,4 g, 87%).

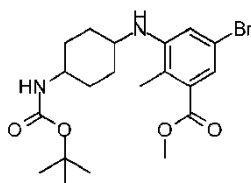
10 El ácido (0,4 g, 1,41 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,429 g, 2,82 mmol) al mismo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (1,10 g, 2,12 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación en columna para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 29%):
 15 LCMS: 418,25 (M + 1)⁺; HPLC: 97,72% (@ 254 nm) (R_t: 5,022; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 8,21 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,84 (d, 2H, J=10,8 Hz), 3,25 (t, 2H, J=11,2 Hz), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,52 (m, 4H).

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 15: (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



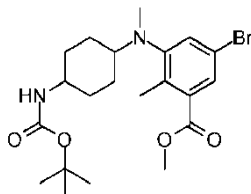
Compuesto 15

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



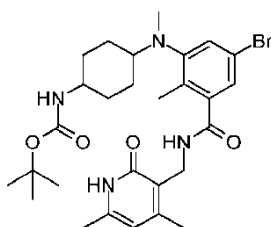
25 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,6 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (5,6 g, 26,7 mmol) en metanol (50 mL) se añadió acético ácido (1,2 g, 20,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,6 g, 26,7 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se separó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto de 5-bromo-3-((4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (3 g, 33,3%).

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



5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 4,6 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,63 g, 8,1 mmol) y yoduro de metilo (2,86 g, 20,32 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para proporcionar 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g).

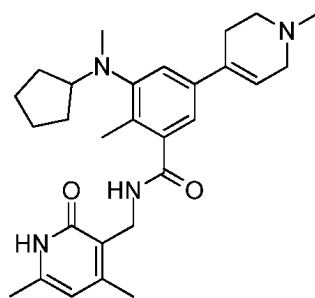
Etapa 3: Síntesis de (4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



10 NaOH acuoso (0,26 g, 6,62 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 3,3 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el metanol se separó a presión reducida y la mezcla se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 utilizando ácido cítrico. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido deseado (1,33 g, 92%).

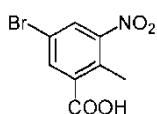
20 El ácido (1,3 g, 2,96 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (10 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,34 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,88 g, 1,7 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió sobre hielo para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo, seguido de purificación con cromatografía en columna para dar (4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamate de terc.-butilo (0,5 g, 26%). LCMS: 575,80 (M + 1)⁺; HPLC: 99,99% (@ 254 nm) (R_t: 6.094,7.065 [mezcla de diastereómeros] **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min , 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, J=7,2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,44 (bs, 1H), 3,15 (bs, 1H), 2,55-2,66 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,36-1,38 (m, 11H), 1,07-1,16 (m, 1H).

30 **Ejemplo 12:** Síntesis del Compuesto 16: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida



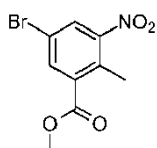
Compuesto 16

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



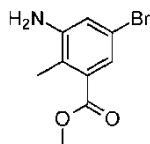
- 5 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H_2SO_4 conc. (200 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró y el residuo resultante se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (71,7 g, 100%)

10 Etapa 2: metil 5-bromo-2-metil-3-nitrobenceno



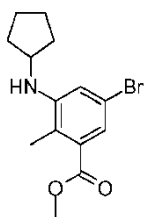
- 15 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1,103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4,415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4,415 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, precipitado sólido se filtró, el residuo se lavó con dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto bruto deseado (302 g, 99%) que se usó sin purificación adicional.

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



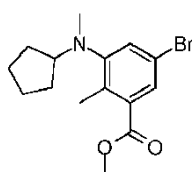
- 20 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenceno de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron cloruro de amonio (150 g, 2,777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1,636 mmol) bajo agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite, dando el lavado de agua y acetato de etilo y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado que se utilizó tal cual.

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



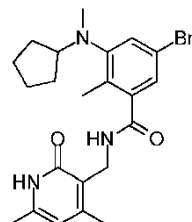
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,3 g, 1,33 mmol) y ciclopentanona (0,56 g, 6,6 mmol) en metanol (3 mL), se añadió ácido acético (0,159 g, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,208 g, 3,3 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se utilizó material bruto tal cual en la siguiente etapa.

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

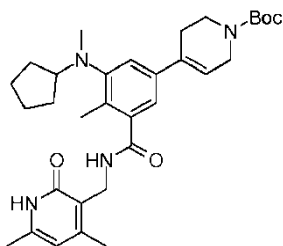


- 10 Una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 3,22 mmol), Cs₂CO₃ (2,10 g, 6,45 mmol) y yoduro de metilo (2,3 g, 16,12 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se calentó a 80°C durante 14 h. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,9 g, 86%).

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

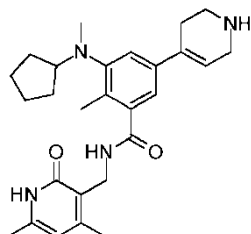


- 15 NaOH acuoso (0,166 g, 4,15 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,9 g, 2,76 mmol) en EtOH (9 mL) y agua (2,2 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad, dando ácido respectivo (0,85 g, 98%).
- 20 El ácido (0,85 g, 2,73 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (10 mL) y se añadió a ello 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,83 g, 5,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (2,13 g, 4,09 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar el compuesto deseado (0,450 g, 37%).
- 25 Etapa 7: 4-(3-ciclopentil(metil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H) carboxilato de terc.-butilo



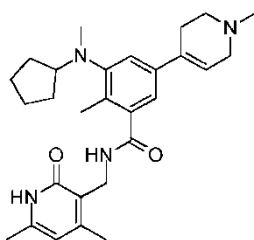
5 A una disolución desgasificada de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1,0 g, 2,24 mmol) y ácido borónico (0,833 g, 2,69 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,260 g, 0,224 mmol, 0. leq) y la disolución se purgó de nuevo con argón durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió Na₂CO₃ ac. (0,857, 8,08 mmol) disuelto en 1 mL de agua y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 20 min. La reacción se calentó a 100°C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se vertió en agua fría y se extrajo con diclorometano. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,900 g, 64%).

10 Etapa 8: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)benzamida



15 A una disolución agitada de 4-(3-ciclopentil(metil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc.-butilo (0,800 g, 1,45 mmol) en DCM se le añadió TFA (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Tras la completación, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se basificó con bicarbonato sódico acuoso hasta 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 concentró para proporcionar el material bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (0,620 g, 95%).

Etapa 9: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida



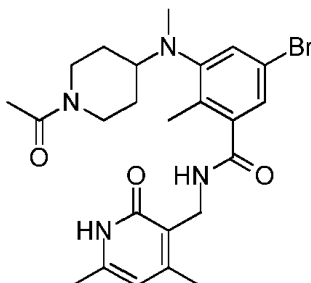
20 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida (0,100 g, 0,223 mmol) se disolvió en metanol (5 mL) y se enfrió a 0°C, se añadió formalina (0,067 g, 0,19 mL, 2,23 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,041 g, 0,66 mmol) a la masa de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la completación, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo, la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,065 g, 63%); LCMS: 463,40 (M + 1)⁺; HPLC: 98,79% (@ 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 lny: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,43 (s, 1H), 8,04 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,17 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H,

25

30

J=4,8 Hz), 3,45 (m, 1H), 2,98 (bs, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,42 (bs, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 17: 3-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

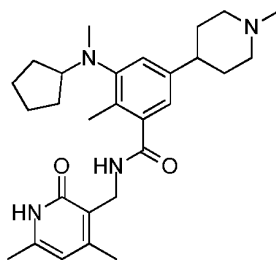


5

Compuesto 17

El 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil)(piperidin-4-il)amino)benzamida (0,2 g, 0,447 mmol) disuelto en DMSO (2 mL) y ácido acético (0,054 g, 0,896 mmol) se añadieron a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,342 g, 0,672 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para proporcionar material bruto, que luego se purificó con cromatografía en columna usando sílice (100-200 tamaño de malla) para dar el compuesto deseado (0,15 g, 17%). LCMS: 503,20 (M + 1)⁺; HPLC: 96,06% (@ 254 nm) (R_t: 5,143; **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 μL, Temp. Col.:30°C; caudal: 1,4 mL / min.; gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 8,21 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,04 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,32 (d, 1H, J=12,4 Hz), 4,23 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,77 (d, 1H, J=13,2 Hz), 2,98 (t, 2H, J=11,2 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,53-1,60 (m, 4H), 1,38-1,41 (m, 1H).

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 18: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

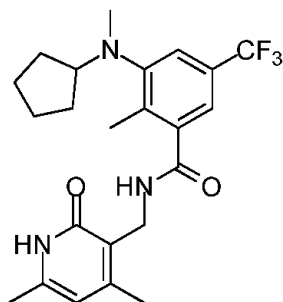


Compuesto 18

A una disolución de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-il)benzamida (0,045 g, 0,097 mmol) en etanol se añadió Pd al 10%/C y la reacción se agitó bajo H₂ a la presión de la vejiga. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se trituró en acetonitrilo y se filtró para proporcionar el compuesto deseado (0,030 g, 66%); LCMS: 465,40 (M + 1)⁺; HPLC: 95,39% (@ 254 nm) (R_t: 3,884; **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 μL, Temp. Col. 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,42 (m, 1H), 2,84 (d, 2H, J=11,2 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (t, 2H, J=10,8 Hz), 1,70-1,55 (m, 8H), 1,48 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

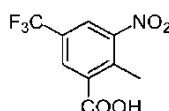
30

Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 20: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



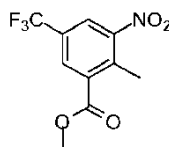
Compuesto 20

5 Etapa 1: Síntesis del ácido 2-metil-3-nitro-5 (trifluorometil)benzoico



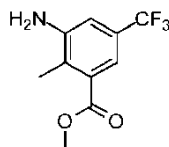
10 2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (4 g, 19,6 mmol) se añadió a H₂SO₄ conc. (27 mL) enfriado a -10°C en pequeñas porciones. Después de 10 minutos, la mezcla de nitración {preparada mezclando HNO₃ conc. (2,77 g, 44,44 mmol) con H₂SO₄ conc. (3,6 mL)} se añadió gota a gota a -10°C. La disolución resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar ácido 2-metil-3-nitro-5- (trifluorometil) benzoico (4,95 g, 99%).

Etapa 2: Síntesis de 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil) benzoato de metilo



15 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,01 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de sodio (0,63 g, 6,02 mmol) y yoduro de metilo (1,14 g, 8,03 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la reacción y el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para dar 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1 g, 95,2%).

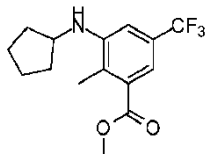
Etapa 3: Síntesis de 3-amino-2-metil-5(trifluorometil) benzoato de metilo



20 A una disolución agitada de 2-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (5,6 g, 20,97 mmol) en etanol (40 mL) se añadió de cloruro de amonio (5,6 g, 104,6 mmol) disuelto en agua (30 mL) y hierro en polvo (4,67 g, 85,16 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la reacción y después la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y a continuación se concentraron bajo presión reducida para dar 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo.

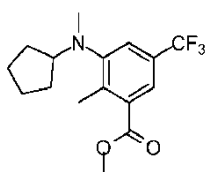
25

Etapa 4: Síntesis de 3-(ciclopentilamino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

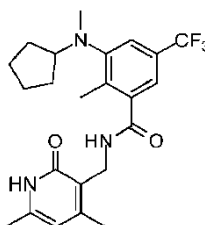


- 5 A una disolución agitada de 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil) benzoato de metilo (2,5 g, 10,7 mmol) y ciclopentanona (4,5 g, 53,49 mmol) en metanol (25 mL) se añadió ácido acético (1,98 g, 21,44 mmol). Después de 3 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,68 g, 24,3 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 3-(ciclopentilamino)-2-metil-5-(trifluorometil) benzoato de metilo (1,8 g, 55,9%).

Etapa 5: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



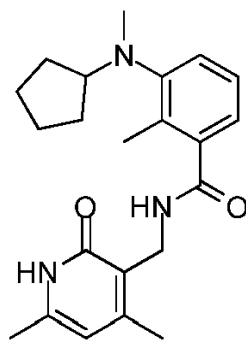
- 10 A una disolución agitada de 3-(ciclopentilamino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,6 g, 5,38 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se añadió carbonato de cesio (3,5 g, 10,7 mmol) y yoduro de metilo (3,8 g, 26,8 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 8 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para dar 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo
- 15 Etapa 6: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



- 20 NaOH acuoso (0,762 g, 15,4 mmol) se añadió a una disolución de 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2 g, 6,34 mmol) en MeOH (20 mL) y se la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el metanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 utilizando ácido cítrico. El producto se extrajo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido deseado (1,5 g, 78%).

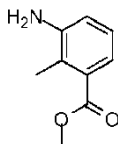
- 25 El ácido (0,5 g, 1,69 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,505 g, 3,32 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de de la adición de PyBOP (1,29 g, 2,49 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar el compuesto 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 14%). **Datos Analíticos:** LCMS: 436,20 (M + 1)⁺; HPLC: 89,22% (@ 254 nm) (R_t: 6,094; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,51 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,41-1,69 (m, 8H).
- 30

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 21: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



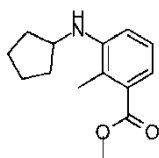
Compuesto 21

5 Etapa 1: Síntesis de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo



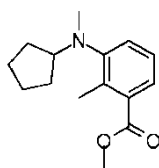
10 A una disolución agitada de ácido 3-amino-2-metilbenzoico (5 g, 33,1 mmol) en metanol (50 mL) se añadió H₂SO₄ conc. (5 mL) a 0°C y la mezcla se calentó a 70°C durante 22 h. Tras la compleción, el metanol se separó a presión reducida, y luego se añadió disolución de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para proporcionar 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 91%).

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



15 A una disolución agitada de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 12,1 mmol) y ciclopentanona (5 g, 60,6 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (0,72 g, 12,12 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,13 g, 18,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna para dar 3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2,2 g, 78%).

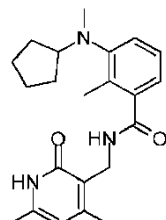
Etapa 3: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



20

5 A una disolución agitada de 3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2,2 g, 9,44 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió carbonato de cesio (6,13 g, 18,8 mmol) y yoduro de metilo (6,7 g, 47,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para dar 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 85%).

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

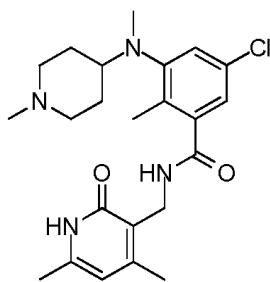


10 NaOH acuoso (0,48 g, 12,14 mmol) se añadió a una disolución de 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 8,09 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el metanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido deseado (1,3 g, 69%).

15 El ácido (0,3 g, 1,28 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (5 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,39 g, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,99 g, 1,92 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación en columna para proporcionar 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,020 g, 4%).

20 **Datos Analíticos:** LCMS: 368,15 (M + 1)⁺; HPLC: 99,49% (@ 254 nm) (R_t: 4,186; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,43 (s, 1H), 8,00 (t, 1H, J=4 Hz), 7,09-7,16 (m, 2H), 6,90 (d, 1H, J=6,8 Hz), 5,84 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,41 (t, 1H, J=6,8 Hz), 2,47 (s, 3H), 2,18 (d, 6H, J=4,4 Hz), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,67(m, 4H), 1,37-1,52 (m, 4H).

25 **Ejemplo 17:** Síntesis del Compuesto 23: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida

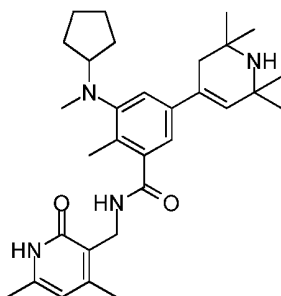


Compuesto 23

30 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil-(1-metilpiperidin-4-il)amino)benzamida (0,08 g, 0,192 mmol) se disolvió en metanol (5 mL) y se enfrió a 0°C y se añadió formalina (0,028 g, 0,965 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,023 g, 0,38 mmol) a la masa de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo, la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en

columna, dando el compuesto deseado (0,02 g, 24%): LCMS: 431,25 (M + 1)⁺; HPLC: 98,80% (@ 254 nm) (R_t: 4,757; **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 0,05% en acetonitrilo; Vol Iny: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,15 (d, 1H, J=1,2 Hz), 6,94 (d, 1H, J=2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,05 (bs, 2H), 2,88 (bs, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (bs, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,68 (bs, 4H).

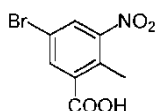
Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 25: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil)-2-metil-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-Il)benzamida



10

Compuesto 25

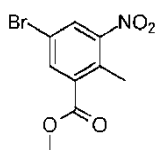
Etapa 1: Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico



15

A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, 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%).

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

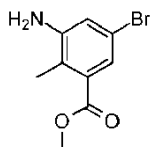


20

A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1,103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4,415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4,415 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el precipitado sólido se filtró y el residuo se lavó con dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida, dando el compuesto bruto deseado (302 g, 99%).

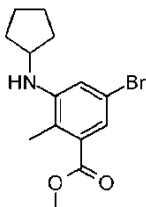
25

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



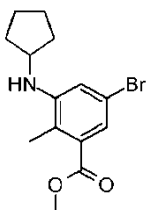
5 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1636 mmol) con agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras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

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



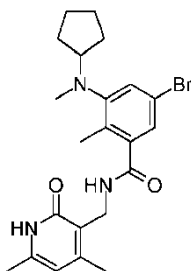
10 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,3 g, 1,33 mmol) y ciclopentanona (0,56 g, 6,6 mmol) en metanol (3 mL), se añadió ácido acético (0,159 g, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,208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

Etapa 4: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



15 A una disolución agitada del producto bruto 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,7 g, 2,25 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadieron 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 5: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

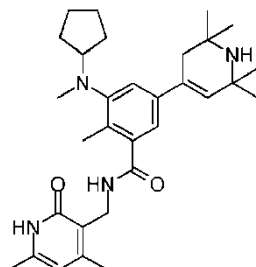


20
25 NaOH acuoso (0,11 g, 2,75 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,6 g, 1,8 mmol) en MeOH (1,5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando 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 respectivo (0,5 g, 87%).

El ácido (0,5 g, 1,60 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)ona (0,49 g, 3,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (1,25 g, 2,41 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche.

Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, ésta se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar el compuesto deseado (0,315 g, 44%).

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

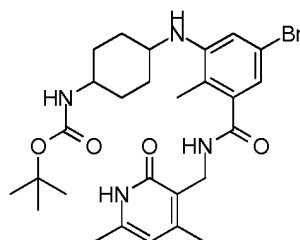


5

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 (2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-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 una disolución 2 M de Na₂CO₃ (3,6 equiv.) a la misma y se purgó de nuevo con argón 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 la extracción se llevó 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 HPLC preparativa para dar el compuesto deseado como su sal de TFA (0,045, 23%). LCMS: 505,39 (M + 1)⁺; HPLC: 99,95% (@ 254 nm) (R_f: 4,091; **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 µL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (MeOD, 400 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,23 (bs, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,60 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).

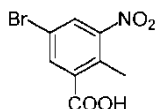
Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 26: (4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo

20



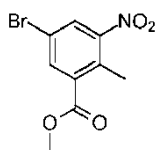
Compuesto 26

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



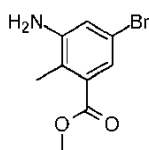
A una mezcla de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (15 g, 82,80 mmol) en H₂SO₄ conc. (60 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (13,07 g, 45,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua enfriada con hielo (400 mL). El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto deseado (21 g, 98,22%).

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



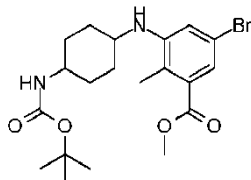
5 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (16 g, 61,54 mmol) en DMF (160 mL) se añadieron yodometano (35,72 g, 248 mmol) y carbonato de sodio (26,28 g, 248 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el residuo sólido inorgánico se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se re-disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio al 5% (700 mL) seguido de una disolución de HCl 5 M (300 mL). La capa orgánica se lavó finalmente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado (16 g, 94,50%).

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



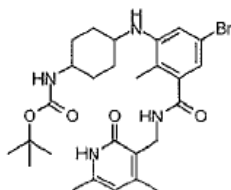
10 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (17 g, 62,04 mmol) en etanol (85 mL) se añadió disolución de NH₄Cl (17 g en 85 mL de agua, 317,8 mmol) seguido de polvo de Fe (27,82 g, 498,11 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a 90°C durante 1 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener un sólido que se disolvió en disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado 4 (15 g, 99%).

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



20 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 (5,67 g, 26,74 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (1,2 g, 20,57 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,68 g, 26,74 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida; se añadió agua y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos reunidos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna utilizando sílice (100-200 tamaño de malla) para dar el compuesto deseado (3 g, 33%).

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

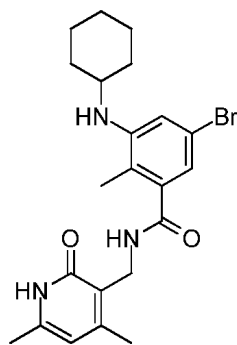


30 NaOH acuoso (0,247 g, 6,83 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 3,41 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a

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 a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (1,28 g, 89%).

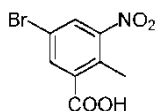
5 El ácido (1,28 g, 3,01 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (10 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 6,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (2,6 g, 5,12 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 5%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para obtener un sólido bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,75 g, 45%). LCMS: 561,15 (M + 1)⁺; HPLC: 99,99% (@ 254 nm) (R_t: 6,876, 7,080 [mezcla de diastereómeros]; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,07 (t, 1H, J=4,8 Hz), 6,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,66 (s, 1H), 6,51-6,54 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,71 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,21-4,22 (m, 2H), 3,44 (bs, 1H), 3,19 (bs, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 5H), 1,78 (s, 1H), 1,56-1,72 (m, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,26-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 28: 5-bromo-3-(ciclohexilamino-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



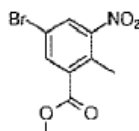
Compuesto 28

20 Etapa 1: 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 añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró, el residuo resultante se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (71,7 g, 100%).

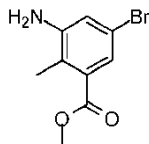
Etapa 2: 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzato de metilo



30 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 precipitado sólido se filtró y el residuo se lavó con

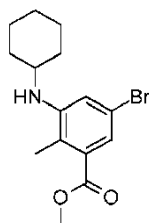
dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado (302 g, 99%).

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



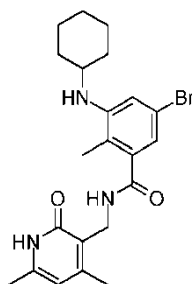
- 5 A una disolución agitada de metilo 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzeno (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1636 mmol) bajo agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite, dando el lavado de agua y acetato de etilo, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida para dar el compuesto deseado que se utilizó directamente en la siguiente etapa.
- 10

Etapa 4: 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-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 ciclohexanona (0,64 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. Después, 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 a presión reducida y se utilizó directamente en la siguiente Etapa.

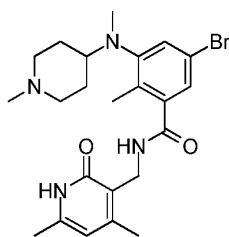
Etapa 5: 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-2-metilbenzamida



- 20 NaOH acuoso (0,049 g, 1,23 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,2 g, 0,61 mmol) en MeOH (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 se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (0,17 g, 89%).
- 25 El ácido (0,17 g, 0,54 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,099 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,42 g, 0,817 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado como su sal de TFA (0,042 g, 15%). LCMS:

446,16 (M + 1)⁺; HPLC: 99,85% (@ 254 nm) (R_t: 6,918; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J=0,8 Hz), 5,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,21 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,24 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,88 (d, 2H, J=10 Hz), 1,69-1,72 (m, 3H), 1,22-1,36 (m, 5H).

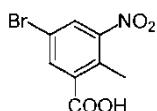
Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 30: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-4-Il)amino)benzamida



10

Compuesto 30

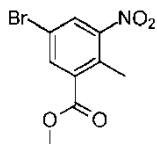
Etapa 1: Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico



15

A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró, el residuo resultante se lavó con agua y se secó en vacío, dando el compuesto deseado (71,7 g, 99,9%) que se utilizó para una reacción ulterior.

Etapa 2: metil 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato

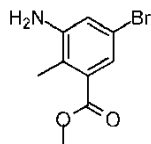


20

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, 4,415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4,415 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el precipitado sólido se filtró y el residuo se lavó con dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado (302 g, 99).

25

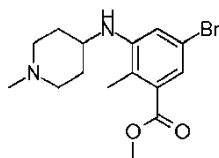
Etapa 3: 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de metil 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1636 mmol)

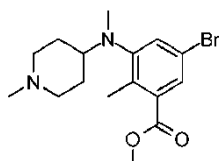
bajo agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró a través de celite dando el lavado de agua y acetato de etilo y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado.

Etapa 4: 5-bromo-2-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)benzoato de metilo



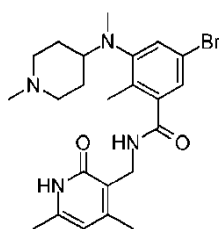
5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 8,23 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (1,86 g, 16,46 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (0,5 g, 8,23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,622 g, 9,87 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 obtener el compuesto deseado (0,9 g, 33%).

Etapa 5: 5-bromo-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)benzoato de metilo



15 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)amino)benzoato de metilo (0,6 g, 1,76 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,14 g, 3,52 mmol) y yoduro de metilo (1,2 g, 8,8 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 (0,5 g, 80%).

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

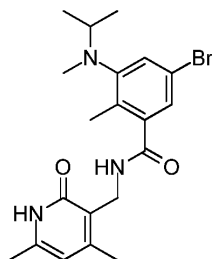


20 NaOH acuoso (0,11 g, 2,75 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-2-metil-3-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)benzoato de metilo (0,5 g, 1,4 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (0,42 g, 90%).

30 El ácido (0,5 g, 0,974 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,45 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (1,1 g, 2,1 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo, seguido de purificación con cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,2 g, 30%). LCMS: 475,02 (M + 1)⁺; HPLC: 94,25% (@ 254 nm) (R_t: 4,570; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H

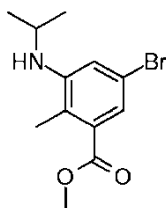
RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,13 (t, 1H, J=4,8 Hz), 6,78 (d, 1H, J=0,8 Hz), 6,60 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,94 (d, 1H, J=8,8 Hz), 4,22 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,62-3,64 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,86-1,93 (m, 2H).

- 5 **Ejemplo 22:** Síntesis del compuesto 31: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isopropil(metil)amino)-2-metilbenzamida



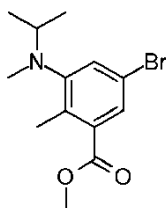
Compuesto 31

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

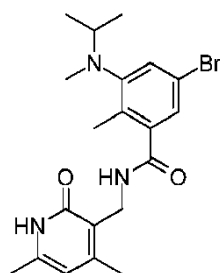


- 10 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) en metanol (5 mL) se añadieron acetona (5 equiv.) y ácido acético (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se añadió NaBH_3CN (3 equiv.) a 0°C . La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente durante 16 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se utilizó en la siguiente Etapa sin purificación adicional (rendimiento del 80-90%).

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



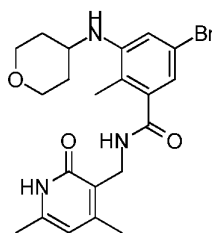
- 20 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(isopropilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,75 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1,02 g, 2,63 mmol) y yoduro de metilo (1,45 g, 3,5 mmol) a la misma. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 4 h. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando el producto compuesto deseado sin purificación adicional (0,39 g).
- 25 Etapa 3: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isopropil(metil)amino)-2-metilbenzamida



5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(isopropil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) en etanol (5 mL) se añadió disolución acuosa de NaOH (1 equiv.) y la reacción se agitó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl 1 N a pH 6. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó bajo presión reducida proporcionando ácido puro (rendimiento del 50-60%). A una disolución de este ácido (1 equiv.) en DMSO (1,5 mL), se añadió PyBOP (1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y el precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con agua. A continuación, este sólido se agitó con acetonitrilo durante 10 min y se filtró de nuevo para obtener una molécula diana pura (rendimiento del 50-60%).

10 LCMS: 420,15 (M + 1)⁺; HPLC: 93,04% (@ 254 nm) (R_t:4,791); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,14 (d, 1H, J=1,6 Hz), 7,00 (d, 1H, J=1,2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,16-3,20 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,01 (d, 6H, J=6,4 Hz).

15 **Ejemplo 23:** Síntesis del Compuesto 32: 5-bromo-N-((4,6-dihidro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato

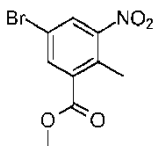


Compuesto 32

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

20 A una mezcla de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (15 g, 82,80 mmol) en H₂SO₄ (60 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (13,07 g, 45,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua enfriada con hielo (400 mL). El sólido que precipitó se filtró y se secó en vacío para obtener el compuesto deseado (21 g, 98%).

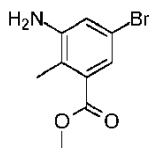
Etapa 2: 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



25 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (16 g, 61,54 mmol) en DMF (160 mL) se añadieron yodometano (35,72 g, 248 mmol) y carbonato de sodio (26,28 g, 248 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el residuo sólido inorgánico se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo se

re-disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio al 5% (700 mL) seguido de una disolución de HCl 5 M (300 mL). La capa orgánica se lavó finalmente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto deseado (16 g, 95%).

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

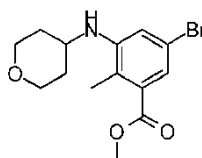


5

A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (17 g, 62,04 mmol) en etanol (85 mL) se añadió disolución de NH₄Cl (17 g en 85 mL de agua, 317,8 mmol) seguido de Fe en polvo (27,82 g, 498,11 mmol). La masa de reacción resultante se agitó a 90°C durante 1 h. Tras la compleción, la masa de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar un sólido que se disolvió en disolución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto deseado (15 g, 99%).

10

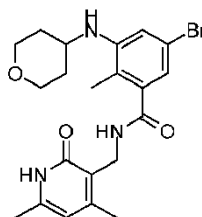
Etapa 4: 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo



15

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2 g, 8,23 mmol) y tetrahidropiran-4-ona (1,06 g, 10,66 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (0,5 g, 8,23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,62 g, 9,83 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida; se añadió agua y se extrajo con DCM. La combinación orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna utilizando sílice (100-200 tamaño de malla) para dar el compuesto deseado (1,6 g, 62%).

20 Etapa 5: 5-bromo-N-((4,6-dihidro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato



25

NaOH acuoso (0,146 g, 3,66 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,6 g, 1,88 mmol) en MeOH (8 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 a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (0,515 g, 90%).

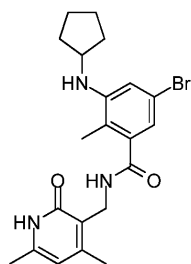
30

El ácido (0,515 g, 1,67 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,50 g, 3,3 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (1 g, 1,98 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 5%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para obtener el sólido bruto, éste se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado (0,30 g, 37%). LCMS: 447,84 (M + 1)⁺; HPLC: 99,78% (@ 254 nm) (R_t: 5,753; **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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,09 (t, 1H, J=4,8 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,53 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,84 (s, 1H), 4,82 (d, 1H, J=8 Hz), 4,42 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,37-3,53 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,81 (d, 2H, J=12,8 Hz), 1,44-1,54 (m, 2H).

5

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 33: 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



Compuesto 33

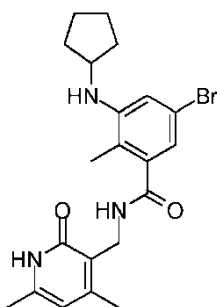
10 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo



15

A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) en metanol (5 mL) se añadieron ciclopentanona (5 equiv.) y ácido acético (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se añadió NaBH_3CN (3 equiv.) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente durante 16 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se evaporó y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se utilizó en la siguiente Etapa sin más purificación (rendimiento del 80-90%).

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



20

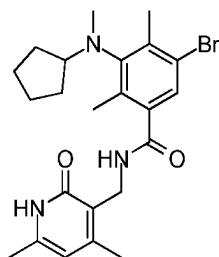
A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1 equiv.) en etanol (5 mL) se añadió disolución acuosa de NaOH (1 equiv.) y la reacción se agitó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH 6. La fase acuosa se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó bajo presión reducida, proporcionando ácido puro (rendimiento del 50-60%). A una disolución de este ácido (1 equiv.) en DMSO (1,5 mL) se añadió PyBOP (1,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A

25

continuación, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y el precipitado sólido se filtró y se lavó con agua. Después, este sólido se agitó con acetonitrilo durante 10 min y se filtró de nuevo para obtener la molécula diana pura (50 a 60% de rendimiento).

5 LCMS: 432,10 (M + 1)⁺; HPLC: 97,15% (@ 254 nm) (R_t:6,834); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,09 (t, 1H, J=4,4 y 5,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J=1,6 Hz), 6,54 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,84 (s, 1H), 4,85 (d, 1H, J=6 Hz), 4,22 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,73 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,91 (m 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H).

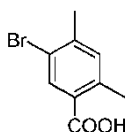
Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 36: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,4-dimetilbenzamida



10

Compuesto 36

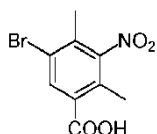
Etapa 1: Ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico



15

A la disolución agitada de NaOH (60 g) en agua (1152 ml) se añadió bromo (36 ml) gota a gota a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante 45 min a la misma temperatura. Ácido 2,4-dimetilbenzoico (12 g, 79,9 mmol) se añadió a la mezcla de reacción anterior en porciones a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la compleción de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se acidificó utilizando ácido clorhídrico HCl conc., el sólido se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con agua y se secó para dar el compuesto deseado (12 g, 65%) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Ácido 5-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenzoico

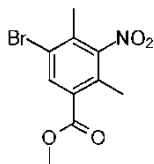


20

Ácido 5-bromo-2,4-dimetilbenzoico (12 g, 52,17 mmol) se añadió a H₂SO₄ conc. (48 mL) enfriado a -10°C por tandas. Después de 10 minutos, la mezcla de nitración {preparada como mezcla de HNO₃ conc. (6 mL) con H₂SO₄ conc. (24 mL)} se añadió gota a gota a -10°C. La masa de reacción resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (13 g, 91%).

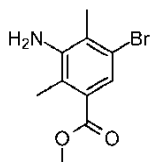
25

Etapa 3: 3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo



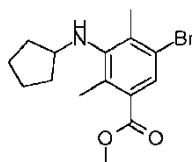
- 5 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2,4-dimetil-3-nitrobenzoico (13 g, 47,44 mmol) en DMF (120 mL) se añadieron carbonato de sodio (15 g, 142,2 mmol) y yoduro de metilo (4,4 mL, 71,16 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución sat. de bicarbonato y HCl 5 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, dando el compuesto deseado (12,9 g, 86%).

Etapa 4: 3-amino-5-bromo-2,4-dimetilbenzoato de metilo



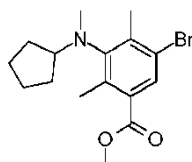
- 10 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (12,9 g, 44,79 mmol) en etanol (65 mL) se añadieron cloruro de amonio (13 g, 223,95 mmol) disuelto en agua (65 mL) y hierro en polvo (20 g, 358,33 mmol) con agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho de celite se lavó con etanol y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado (11,0 g, 95%).
- 15

Etapa 5: 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2,4-dimetilbenzoato de metilo



- 20 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (1,4 g, 5,42 mmol) y ciclopentanona (2,4 mL, 27,13 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (0,650 g, 10,84 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,85 g, 13,56 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. Tras la compleción, se separó el disolvente, se añadió agua y el compuesto se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica reunida, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado (1,2 g, 68%).

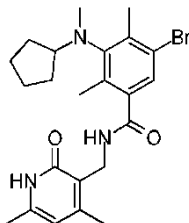
- 25 Etapa 6: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2,4-dimetilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,3 g, 1,07 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron carbonato de cesio (0,697 g, 2,14 mmol) y yoduro de etilo (0,3 mL, 5,38 mmol); la masa de

reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 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 proporcionar el compuesto deseado (0,3 g, 82%).

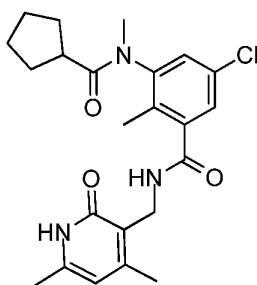
Etapas 7: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2,4-dimetilbenzamida



5 NaOH acuoso (0,022 g, 0,553 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,125 g, 0,368 mmol) en EtOH (10 mL) y H₂O (1 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. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el ácido respectivo (0,1 g, 84,03%).

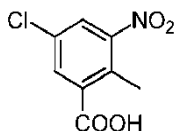
10 El ácido (0,1 g, 0,308 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,07 g, 0,462 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,320 g, 0,616 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título (0,018 g, 12,7%) como su sal de TFA: LCMS: 460,10 (M + 1)⁺; HPLC: 98,10% (@ 254 nm) (R_t: 8,291; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2 H, J=4,8 Hz), 3,51-3,52 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,48-1,59 (m, 6H), 1,31-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 48: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-metilciclopentanocarboxamido)benzamida



25 **Compuesto 48**

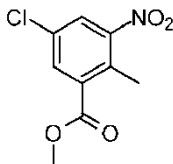
Etapas 1: Síntesis del ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



A H₂SO₄ conc. (136 mL) agitado, helado (-10 a -15°C) se añadió ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (20 g, 0,117 mmol) en porciones. La mezcla de nitración [H₂SO₄ conc.(22 mL) y HNO₃ (11,05 mL)] se añadió gota a gota a -10 hasta -15°C

y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. El precipitado obtenido se filtró y se secó. El sólido se disolvió en el acetato de etilo y se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto deseado (23,6 g, 93%) en forma de un sólido blanco.

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

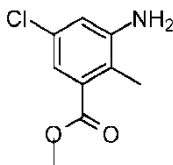


5

A una disolución de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (23,5 g, 0,109 mmol) en DMF (120 mL) se añadieron carbonato de sodio (46,21, 0,436 mmol) y yoduro de metilo (27,2 mL, 0,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (16 g, 64%) en forma de un aceite espeso que solidificó en reposo.

10

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

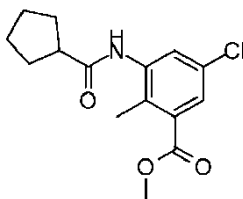


15

A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (16 g, 69 mmol) en etanol (160 mL) se añadieron cloruro de amonio (16 g, 53,4 mmol) disuelto en agua (160 mL) y hierro en polvo (31,2 g, 55,85 mmol) bajo agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto deseado (12,10 g, 86%) sin purificación adicional.

20

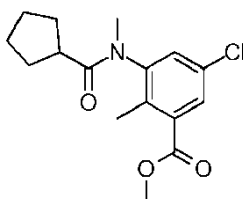
Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilbenzoato de metilo



25

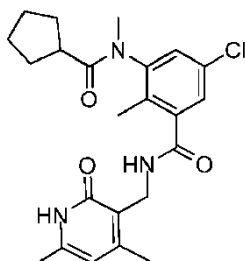
A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (0,4 g, 2,0 mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloruro de ciclopentilo (0,39 mL, 3,00 mmol) 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el producto deseado (0,5 g, 84%).

Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-(N-metilciclopentanocarboxamido)benzoato de metilo



- 5 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilbenzoato de metilo (0,3 g, 1,01 mmol) en DMF se añadió hidruro de sodio (0,060 g, 0,0015 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,32 mL, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después del consumo completo del material de partida, la reacción se enfrió bruscamente con la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto bruto se utilizó para el siguiente Etapa.

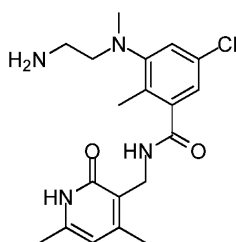
Etapa 6: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-metilciclopentanocarboxamido)benzamida



- 10 NaOH ac. (0,077 g, 1,94 mmol) se añadió a una disolución de 5-cloro-2-metil-3-(N-metilciclopentanocarboxamido)benzoato de metilo (0,4 g, 1,2 mmol) en EtOH: agua 4:1 (15 mL) y se agitó a 65°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl 1N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el ácido respectivo (0,35 g, 91%).
- 15 El ácido (0,3 g, 0,10 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,309 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,826 g, 0,155 mmol) a la misma y se continuó la agitación durante la noche. Después de la compleción la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido que se filtró y se lavó con acetonitrilo. La purificación final se realizó utilizando la purificación HPLC prep. para dar el producto deseado en forma de la sal de TFA (0,120 g, 27%).
- 20

LCMS: 430,20 (M + 1)⁺; HPLC: 99,79% (@ 254 nm) (R_t: 6,086); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,55 (bs, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,70-1,45 (m, 6H), 1,35 (m, 2H).

- 25 **Ejemplo 27:** Síntesis del Compuesto 49: 3-((2-aminoetil)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



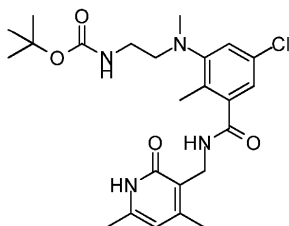
Compuesto 49

- 30 Una disolución agitada de (2-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)etil)carbarnato de terc.-butilo (0,2 g, 4,2 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (1 mL) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró a sequedad. La mitad del material se purificó mediante lavados de disolvente, dando 3-((2-aminoetil)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida pura en forma de la sal de TFA (0,060 g, 76%).

LCMS: 377,15 (M + 1)⁺; HPLC: 97,57% (@ 254 nm) (R_f: 4,611); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,69 (bs, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,07 (t, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 3H).

- 5 El material restante se basificó con bicarbonato sódico acuoso hasta 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 proporcionar el compuesto deseado como la base libre que se utilizó para la reacción ulterior (0,075 g).

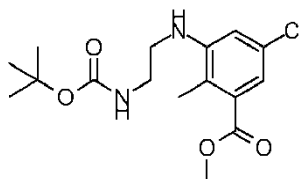
Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 50: (2-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)etil)carbamato de terc.-butilo



10

Compuesto 50

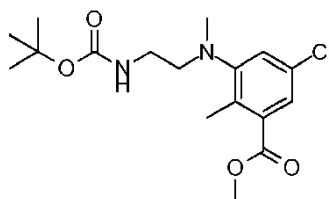
Etapa 1: Síntesis de 3-((2-((terc.-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



15

A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 4,6 mmol) y (2-oxoetil)carbamato de terc.-butilo (1,4 g, 8,8 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,027 g, 4,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,352 g, 4,68 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 el producto deseado (0,62 g, 38%).

Etapa 2: Síntesis de 3-((2-((terc.-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



20

A una disolución agitada de 3-((2-((terc.-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,46 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (0,95 g, 2,92 mmol) y yoduro de metilo (1 g, 7,3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 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 antes de la purificación por cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,325 g, 62%).

25

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

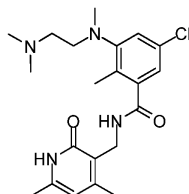
NaOH acuoso (0,071 g, 1,79 mmol) se añadió a una disolución 3-((2-((terc.-butoxicarbonil)amino)etil)(metil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (0,425 g, 1,19 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la

compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 y se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (0,34 g, 84%).

5 El ácido (0,34 g, 0,99 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1,5 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,300 g, 1,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,77 g, 1,48 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda 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 en columna para proporcionar 2-((5-cloro-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)etil)carbamato de terc.-butilo (0,27 g, 58%).

10 LCMS: 477,25 ($M + 1$)⁺; HPLC: 97,92% (@ 254 nm) (R_f : 6,229); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (bs, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,07 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 51: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilbenzamida



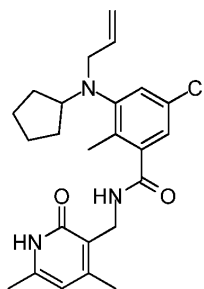
15

Compuesto 51

3-((2-aminoetil)(metil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-benzamida (0,075 g, 0,199 mmol) se disolvió en metanol (5 mL) y se enfrió a 0°C, y se añadió formaldehído (0,056 g, 1,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, a continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,023 g, 0,366 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua antes de la extracción con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilbenzamida (0,040 g, 50%). LCMS: 405,25 ($M + 1$)⁺; HPLC: 89,93% (@ 254 nm) (R_f : 4,634); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (bs, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,33-2,35 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 15H).

25

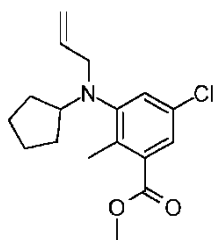
Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 52: 3-(alil(ciclopentil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



30

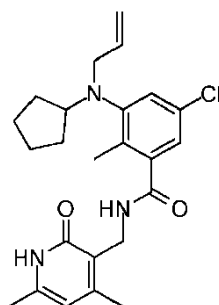
Compuesto 52

Etapa 1: Síntesis de 3-(alil)(ciclopentil)amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



- 5 5-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 4,46 mmol) se disolvió en DMF (12 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaH (0,21 g, 8,92 mmol) después de 10 minutos y se añadió bromuro de alilo (1,07 g, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se calentó a 80°C durante 18 h. La reacción se enfrió bruscamente con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron, dando 3-(alil(ciclopentil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo bruto (0,4 g, 29,4%).

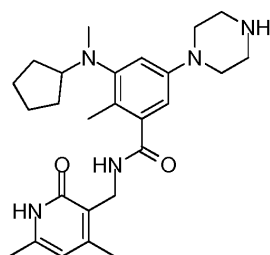
Etapa 2: Síntesis de 3-(alil(ciclopentil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



- 10 NaOH acuoso (0,078 g, 1,95 mmol) se añadió a una disolución de 3-(alil(ciclopentil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (0,4 g, 1,30 mmol) en MeOH (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 se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se concentraron dando el ácido respectivo (0,37 g, 97,6%).
- 15 El ácido (0,25 g, 0,85 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,259 g, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,66 g, 1,27 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y se lavó con acetonitrilo, seguido de purificación en columna para proporcionar la 3-(alil(ciclopentil)amino)-5-cloro-N-((4, 6-dimetil-2-oxo-1, 2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,175 g, 48%).
- 20

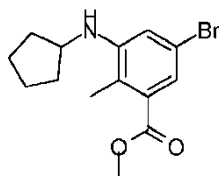
LCMS: 428,30 (M + 1)⁺; HPLC: 96,37% (@ 254 nm) (R_t:6,357); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,63-5,69 (m, 1H), 4,98 (m, 2H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 3,54 (d, 2H, J=5,6 Hz), 3,46-3,50 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

- 25 **Ejemplo 31:** Síntesis del Compuesto 53: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(piperazin-1-il)benzamida



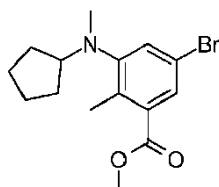
Compuesto 53

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



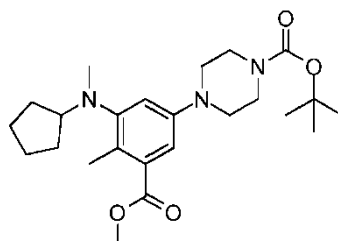
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3 g, 13,3 mmol) y ciclopentanona (5,6 g, 66 mmol) en metanol (30 mL) se añadió ácido acético (1,59 g, 26,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,08 g, 29,4 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se utilizó material bruto sin purificación adicional.

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



- 15 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,6 g, 5,38 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadieron carbonato de cesio (3,5 g, 10,73 mmol) y yoduro de metilo (3,87 g, 27,25 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 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 purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (1,6 g, 95%).

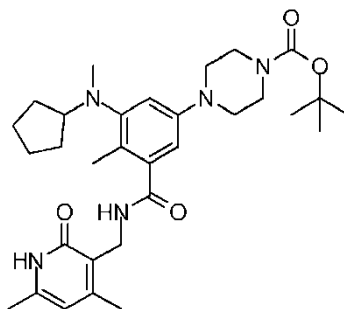
Etapa 3: Síntesis de 4-(3-(ciclopentil(metil)amino)-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de terc.-butilo



- 20 Una disolución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 3,07 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,85 g, 4,61 mmol) y Cs_2CO_3 (0,5 g, 1,53 mmol) en tolueno (25 mL) se purgó con argón durante 10 min. Después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,31 g, 0,307 mmol) y BINAP (0,038 g, 0,061 mmol) a la misma y

5 se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 8 h. Después de la compleción, se añadió agua a la misma y se extrajo con acetato de etilo. 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 proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 33,3%).

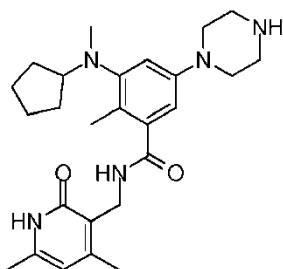
Etapa 4: Síntesis de 4-(3-(ciclopentil(metil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo



10 NaOH acuoso (0,061 g, 1,53 mmol) se añadió a una disolución de 4-(3-(ciclopentil(metil)amino)-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,44 g, 1,02 mmol) en MeOH (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 utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (0,3 g, 70%).

15 El ácido (0,3 g, 0,71 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)ona (0,215 g, 1,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,56 g, 1,07 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar 4-(3-(ciclopentil(metil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,30 g, 75,7%).

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

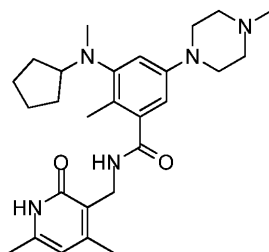


25 Una disolución agitada de 4-(3-(ciclopentil(metil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,30, 0,54 mmol) en DCM (10 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (3 mL) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la mezcla se concentró a sequedad. La mitad del producto bruto se purificó mediante lavado con disolvente, dando el compuesto del título en forma de la sal de TFA (0,01 g, 8,33%).

30 LCMS: 452,39 (M + 1)⁺; HPLC: 83,92% (@ 254 nm) (R_t:3,825); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,46 (1H en pico de disolvente), 3,22-3,26 (m, 8H), 2,50 (3H en pico de disolvente), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,41-1,67 (m, 8H).

La mitad del producto bruto se basificó con bicarbonato sódico acuoso hasta 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 proporcionar el compuesto del título como base libre.

5 **Ejemplo 32:** Síntesis del Compuesto 54: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida

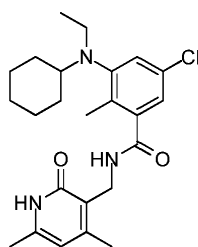


Compuesto 54

10 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(piperazin-1-il)benzamida (base libre) (0,100 g, 0,223 mmol) se disolvió en metanol (5 mL) y se enfrió a 0°C antes de añadir formalina (0,033 g, 1,1 mL, 2,23 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,013 g, 0,22 mmol) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo, la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar la 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida deseada (0,037 g, 36%).

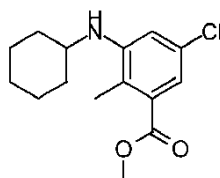
15 LCMS: 466,40 (M + 1)⁺; HPLC: 99,18% (@ 254 nm) (R_t:3,871); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,07 (bs, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 4H).

20 **Ejemplo 33:** Síntesis del compuesto 55: 5-cloro-3-(ciclohexil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



Compuesto 55

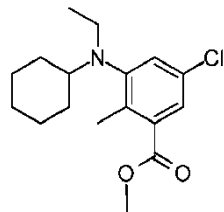
Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo



25 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 5,02 mmol) y ciclohexanona (2,45 g, 25 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,3 g, 5,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,63 g, 10,05 mmol) y la reacción se agitó durante la

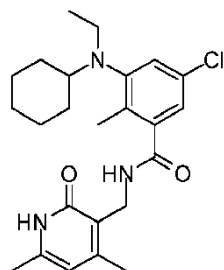
noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-cloro-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 89,92%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclohexil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 5 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 4,3 mmol) en DMF seca (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,78 g, 8,5 mmol) y yoduro de etilo (3,35 g, 21,47 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, y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-cloro-3-(ciclohexil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,25 g, 22,7%).

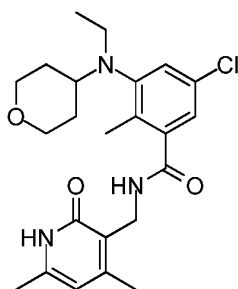
Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



- 15 NaOH acuoso (0,065 g, 1,61 mmol) se añadió a una disolución de 5-cloro-3-(ciclohexil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,25 g, 0,809 mmol) en EtOH (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 se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (0,22 g, 92%).

- 20 El ácido (0,22 g, 0,745 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (2 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,246 g, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,58 g, 1,11 mmol) la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido que se filtró y lavó con acetonitrilo. La purificación final por purificación en columna dio 5-cloro-3-(ciclohexil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,200 g, 46,6%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,64-2,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,68 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 1H), 1,07-1,34 (m, 5H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 56: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

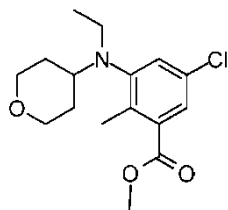


Compuesto 56

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

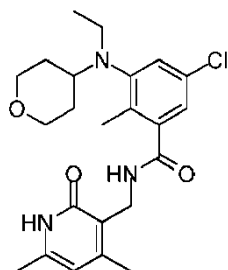
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 5,02 mmol) y tetrahidropiran-4-ona (2,5 g, 25 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,3 g, 5,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,63 g, 10,05 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-cloro-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,5 g, 35,5 %).

- 10 Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 15 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0,5 g, 1,76 mmol) en CAN seco (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,2 g, 3,68 mmol) y yoduro de etilo (2,7 g, 17,3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 18 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con el residuo lavado con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para dar el 5-cloro-3-(amino etil(tetrahydro-2H-piran-4-il))-2-metilbenzoato de metilo deseado (0,180 g, 34%).

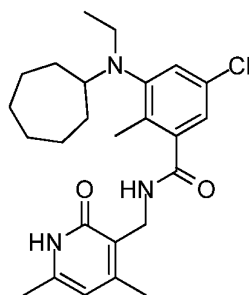
Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



- 20 NaOH acuoso (0,05 g, 1,22 mmol) se añadió a una disolución de 5-cloro-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,18 g, 0,608 mmol) en EtOH (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 se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 y se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (0,15 g, 87%).
- 25

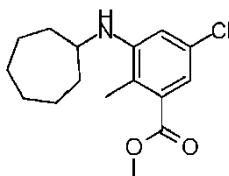
El ácido (0,15 g, 0,530 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,160 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,413 g, 0,79 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por columna de gel de sílice para proporcionar 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,100 g, 43,88%). LCMS: 432,25 (M+ 1)⁺; HPLC: 90,46% (@ 254 nm) (R_t:4,833); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81 (d, 2H, J=10 Hz), 3,20-3,21 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,48-1,61 (m, 4H), 0,78 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 57: 5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



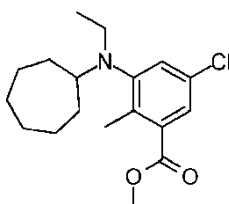
Compuesto 57

15 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(cicloheptilamino)-2-metilbenzoato de metilo



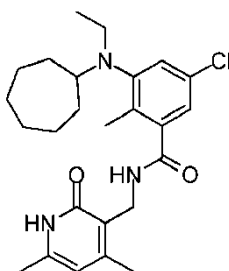
A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 5,02 mmol) y cicloheptanona (2,81 g, 25 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,3 g, 5,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,65 g, 10,05 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 dar 5-cloro-3-(cicloheptilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,8 g, 56,2%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 5-cloro-3-(cicloheptilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,8 g, 2,70 mmol) en DMF seca (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,76 g, 5,4 mmol) y yoduro de etilo (2,11 g, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 18 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró antes de la purificación por cromatografía en columna para dar el metil 5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo deseado (0,220 g, 25%).

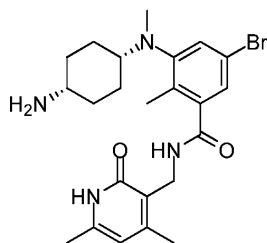
Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



5 NaOH acuoso (0,04 g, 1,02 mmol) se añadió a una disolución de 5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,22 g, 0,68 mmol) en EtOH (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 se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 y se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas secadas y concentradas dieron el ácido respectivo (0,18 g, 85%).

10 El ácido (0,18 g, 0,585 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1,5 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,177 g, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,45 g, 0,87 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y se lavó con acetonitrilo antes de la purificación en columna para dar 5-cloro-3-(cicloheptil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,100 g, 38,7%). LCMS: 444,25 (M + 1)⁺; HPLC: 89,74% (@ 254 nm) (R_t:5,933); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 3,02-3,03 (m, 2H), 2,77 (bs, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J=6 Hz).

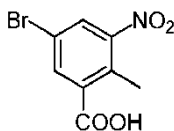
15 **Ejemplo 36:** Síntesis del Compuesto 58: *Cis*-3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



20

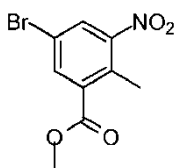
Compuesto 58

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



25 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276,2 mmol) en H₂SO₄ (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 masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró y el residuo resultante se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto deseado (71,7 g, 100%) que se utilizó tal cual en las etapas subsiguientes.

Etapa 2: Síntesis de metil 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzeno



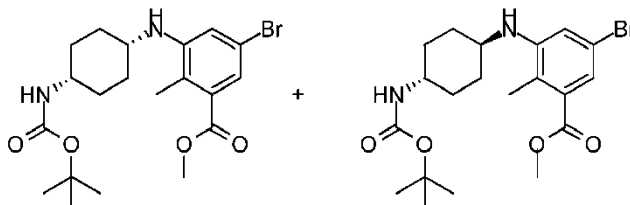
- 5 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, un precipitado sólido se filtró, el residuo se lavó con dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto deseado (302 g, 99%) que se utilizó tal cual en las etapas subsiguientes.

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



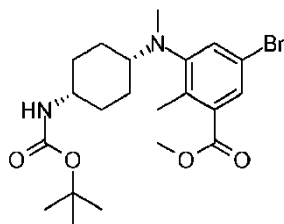
- 10 A una disolución agitada de metil 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1636 mmol) bajo agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h.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

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



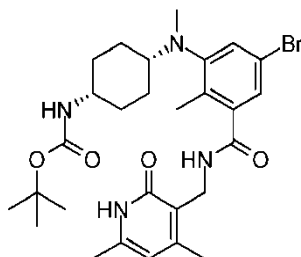
- 20 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20,57 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de metilo (5,6 g, 26,7 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (1,2 g, 20,57 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro 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 eluyendo dos veces con acetato de etilo: hexano para proporcionar (4 g, 44%) del isómero cis menos polar y (3 g, 33%) del isómero trans puro más polar

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



A una disolución agitada de la mezcla del isómero *cis* de 5-bromo-3-((4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (4 g, 9,09 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadieron 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 para proporcionar el compuesto bruto deseado que después se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto deseado (1,4 g, 34%).

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



NaOH acuoso (0,23 g, 5,72 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-3-((4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de *cis*-*tert.*-butilo (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 a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (1,13 g, 90,1%).

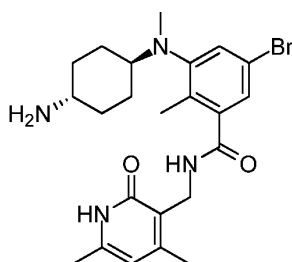
El ácido (1,13 g, 2,57 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (10 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,87 g, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (2,23 g, 4,28 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación con cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado (0,8 g, 49%).

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

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 *cis*-*tert.*-butilo (0,8 g, 1,39 mmol) en DCM (25 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (5 mL) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se basificó con bicarbonato sódico acuoso hasta pH 8 y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado (600 mg, 91% de rendimiento). LCMS: 475,15 (M + 1)⁺; HPLC% 95,88 (@ 254 nm) (R_t: 4,832; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,22 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=3,6 Hz), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,84 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 6H).

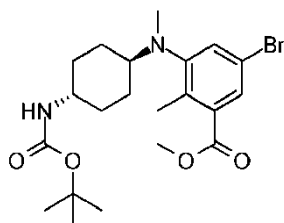
100 mg de *cis*-3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida 100 mg (base libre) se disolvieron después en HCl metanólico (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción de la formación de sal, el disolvente se separó a presión reducida y el sólido resultante se purificó mediante lavado con dietiléter para proporcionar la sal de HCl correspondiente. **Datos Analíticos de sal de HCl:** LCMS: 475,20 (M + 1)⁺; HPLC% 96,09 (@ 254 nm) (R_t: 4,818; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; gradiente: 5% B a 95% 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), 8,28 (t, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,05-3,13 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,59-1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 37: Síntesis del compuesto 59: *Trans*-3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



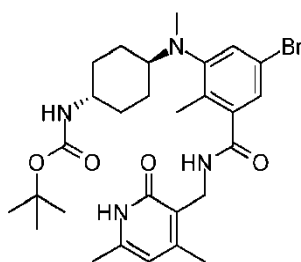
Compuesto 59

- 5 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-((4-amino((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil))-2-metilbenzoato de *Trans*-metilo



- 10 A una disolución agitada de 5-bromo-3-((4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de *trans*-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. 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 dar el compuesto bruto deseado que después se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto deseado (1,3 g, 43%).

- 15 Etapa 2: Síntesis de (4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de *trans*-*tert.*-butilo

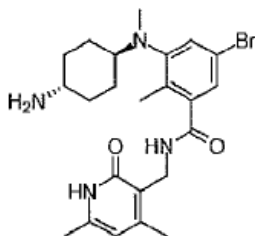


- 20 NaOH acuoso (0,23 g, 5,72 mmol) se añadió a una disolución de (5-bromo-3-((4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de *trans*-*tert.*-butilo (1,3 g, 2,86 mmol) en MeOH (20 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 utilizando ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el ácido respectivo (1 g, 83%).

- 25 El ácido (1 g, 2,27 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (5 mL) y a ello 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 la adición de PyBOP (1,7 g, 3,4 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó

con acetonitrilo, seguido de purificación con cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado (0,7 g, 54%).

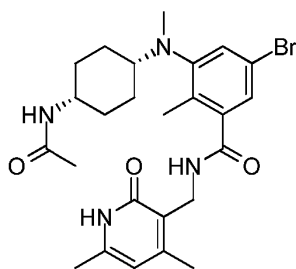
Etapa 3: Síntesis de *Trans*-3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



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 *trans*-terc.-butilo (0,7 g, 1,21 mmol) en DCM (8 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2,5 mL) a la misma. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se basificó con bicarbonato sódico acuoso hasta pH 8 y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el material bruto que se purificó entonces mediante lavados de disolvente dando el compuesto deseado (0,5 g, 86%). LCMS: 475,20 (M + 1)⁺; HPLC% 92,35 (@ 254 nm) (R_t: 4,416; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,21 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,06-1,09 (m, 2H).

100 mg de 3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (base libre) y se disolvieron después en HCl metanólico (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la compleción de la formación de sal, se separó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se purificó mediante lavado con dietiléter para proporcionar la sal de HCl correspondiente. **Datos analíticos de la sal de HCl:** LCMS: 475,20 (M + 1)⁺; HPLC% 91,40 (@ 254 nm) (R_t: 4,408; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% 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), 8,28 (t, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 2,92 (bs, 1H), 2,62-2,91 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (d, 2H, J=10,8 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,53-1,56 (m, 2H), 1,31-1,34 (m, 2H).

Ejemplo 38: Síntesis del Compuesto 60: *Cis*-3-((4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

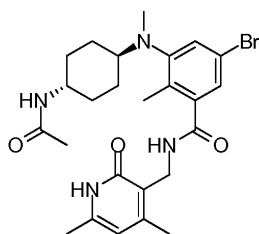


Compuesto 60

A una disolución agitada de *cis*-3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (base libre) (0,225, 0,474 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron EDCI.HCl (0,138 g, 0,718 mmol), HOBT (0,064 g, 0,47 mmol), trietilamina (0,1 g, 0,99 mmol) y ácido acético (0,057 g, 0,949 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua y se

extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el material bruto; que se purificó a continuación por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,17 g, 72%). LCMS: 517,25 (M + 1)⁺; HPLC% 95,83 (@ 254 nm) (R_t: 4,894; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,71 (bs, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74-1,76 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (m, 4H).

- 5
- 10 **Ejemplo 39:** Síntesis del Compuesto 61: *Trans*-3-((4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

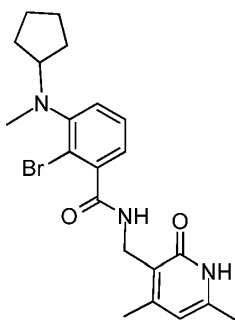


Compuesto 61

- 15 A una disolución agitada de *trans*-3-((4-aminociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,225, 0,474 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron EDCI.HCl (0,138 g, 0,718 mmol), HOBt (0,064 g, 0,47 mmol), trietilamina (0,1 g, 0,99 mmol) y ácido acético (0,057 g, 0,949 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Tras la compleción, se añadió agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el material bruto; que después se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto deseado (0,13 g, 53%).

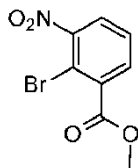
- 20 LCMS: 517,20 (M + 1)⁺; HPLC% 93,92 (@ 254 nm) (R_t: 4,713; **Método:** Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% de B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,65 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,42-3,44 (m, 1H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,07-1,23 (m, 2H).

- 25 **Ejemplo 40:** Síntesis del Compuesto 62: 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida



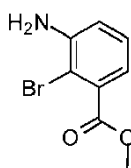
Compuesto 62

- 30 Etapa 1: 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo



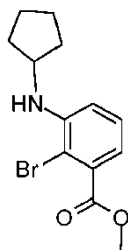
- 5 A una disolución agitada de 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (3 g, 12,19 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (5,16 g, 48,67 mmol) y yoduro de metilo (6,92 g, 48,67 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción se añadió agua a la mezcla y la extracción llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para obtener el 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo bruto (4 g, bruto).

Etapa 2: Síntesis de 3-amino-2-bromobenzoato de metilo



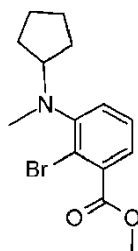
- 10 A una disolución agitada de 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (4 g, 15,38 mmol) en etanol (20 mL) se añadieron cloruro de amonio (4 g, 74,07 mmol) disuelto en agua (20 mL) y hierro en polvo (6,88 g, 123 mmol) con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y disolución de bicarbonato de sodio, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el metil 3-amino-2-bromobenzoato deseado (3 g, 85%) que se utilizó sin purificación adicional.

- 15 Etapa 3: Síntesis de -2-bromo-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo



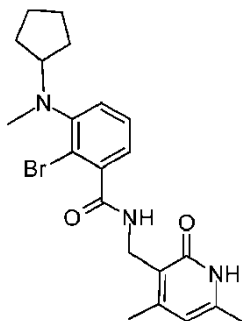
- 20 A una disolución agitada de 3-amino-2-bromobenzoato de metilo (3 g, 13,0 mmol) y ciclopentanona (5,4 g, 64,28 mmol) en metanol (20 mL), se añadió ácido acético (1,56 g, 26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2 g, 31,7 mmol) 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 -2-bromo-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (1,4 g, 36%).

Etapa 4: Síntesis de 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo



5 A una disolución agitada de 2-bromo-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (1,4 g, 4,69 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (3 g, 9,2 mmol) y yoduro de metilo (3,38 g, 23,3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-bromo-3- ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo (1,1 g, 75%).

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

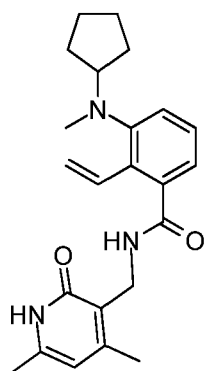


10 NaOH acuoso (0,064 g, 1,6 mmol) se añadió a una disolución de 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo (0,25 g, 0,801 mmol) en MeOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad para dar el ácido respectivo (0,2 g, 84%).

15 El ácido (0,2 g, 0,67 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1,5 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,204 g, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,516 g, 1,00 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido, que se filtró y se lavó con acetonitrilo. La purificación final por HPLC preparativa proporcionó 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida en forma de sal de TFA (0,02 g, 6,89%). LCMS: 432,10 (M + 1)⁺; HPLC% 96,05 (@ 254 nm) (R_t: 4,908); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J=8 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61-1,67 (m, 4H), 1,46 (bs, 4H).

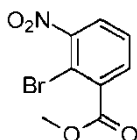
20

Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 63: 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzamida



Compuesto 63

Etapa 1 1: Síntesis de 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo



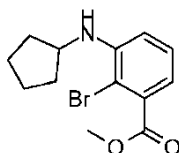
- 5 A una disolución agitada de ácido 2-bromo-3-nitrobenzoico (3 g, 12,19 mmol) en DMF (30 mL) se añadieron carbonato de sodio (5,16 g, 48,6 mmol) y yoduro de metilo (6,92 g, 48,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, el sólido precipitado se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el deseado 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo bruto (4 g, 99%) que se utilizó sin purificación adicional.

10 Etapa 2: Síntesis de 3-amino-2-bromobenzoato de metilo



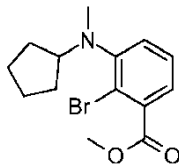
- 15 A una disolución agitada de 2-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (4 g, 15,38 mmol) bruto anterior en etanol (20 mL) se añadieron cloruro de amonio (4 g, 74,0 mmol) disuelto en agua (20 mL) y hierro en polvo (6,87 g, 123 mmol) con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, 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 el producto bruto deseado (3 g).

Etapa 3: Síntesis de 2-bromo-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo



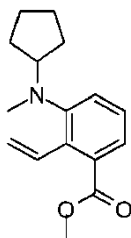
- 20 A una disolución agitada de 3-amino-2-bromobenzoato de metilo (3 g, 13,01 mmol) y ciclopentanona (5,6 g, 66 mmol) en metanol (30 mL) se añadió ácido acético (1,59 g, 26,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,08 g, 29,4 mmol) y la mezcla 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 dar 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo (1,4 g, 36%).

Etapa 4: Síntesis de 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo



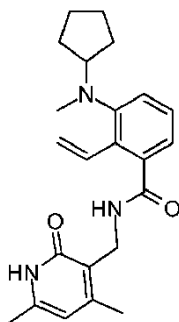
- 5 A una disolución agitada de 2-bromo-3(ciclopentilamino)benzoato de metilo (1,4 g, 4,69 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadieron carbonato de cesio (3,0 g, 9,2 mmol) y yoduro de metilo (3,38 g, 23,4 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el 2-bromo-3(ciclopentil(metil))amino)benzoato de metilo deseado (1,1 g, 75%).

Etapa 5: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil))amino)-2-vinilbenzoato de metilo



- 10 A una disolución agitada de 2-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)benzoato de metilo (1 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (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. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv.) y se purgó con argón durante 10 min y la mezcla 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. 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 3-(ciclopentil(metil))amino)-2-vinilbenzoato de metilo deseado.

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

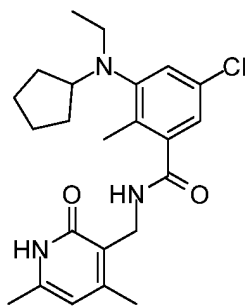


- 20 A una disolución agitada de 3-(ciclopentil(metil))amino)-2-vinilbenzoato de metilo (1 equiv.) en etanol (10 mL) se añadió una disolución acuosa de NaOH (1,5 equiv. en 10 mL de agua) y la reacción se agitó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH 6. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el correspondiente ácido puro.

- 25 A una disolución de este ácido respectivo (1 equiv.) en DMSO (10 mL) se añadió PyBOP (1,5 equiv.) y la reacción se agitó a t.a. durante 15 min. A continuación, se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, se añadió agua y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. Este sólido se agitó con acetonitrilo durante 10 min y se filtró de nuevo para obtener 3-

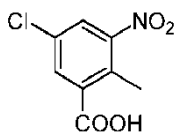
(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-vinilbenzamida que se purificó por HPLC preparativa dando la sal de TFA (0,045 g, 10,39%). LCMS: 380,25 (M + 1)⁺; HPLC% 98,00(@ 254 nm) (R_t:4,323); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,51 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,25 (bs, 2H), 6,81-6,88 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,49 (d, 1H, J=18 Hz), 5,40 (bs, 1H), 4,34 (3H fusionado en pico de disolvente), 4,19 (d, 3H, J=4,8 Hz), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,47 (bs, 4H).

Ejemplo 42: Síntesis del Compuesto 64: 5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



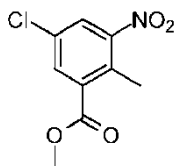
10 Compuesto 64

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



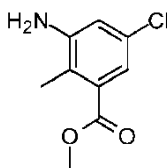
15 Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4 g, 23,39 mmol) se añadió a H₂SO₄ (27 mL) enfriado a -10°C. Después de 10 minutos la mezcla de nitración [preparada mezclando HNO₃ conc. (3,3 g, 52,68 mmol) con H₂SO₄ (4,4 mL) conc.] se añadió gota a gota a -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y el precipitado sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para dar el ácido cloro-2-metil-3-nitrobenzoico deseado (4,95 g, 99%).

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



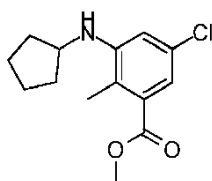
20 A una disolución agitada de ácido cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,25 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (13,23 g, 125,18 mmol) y yoduro de metilo (17,77 g, 125,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua y se extrajo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice (60-120 tamaño de malla) para dar 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 83,65%).

25 Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



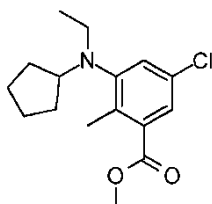
- 5 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6 g, 26,13 mmol) en etanol (60 mL) se añadieron cloruro de amonio (6 g, 112,1 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,88 g, 208,4 mmol) con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la reacción y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo



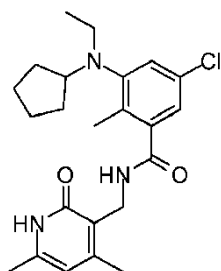
- 10 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 5,02 mmol) y ciclopentanona (2,1 g, 25 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (0,3 g, 5,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,37 g, 5,90 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-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,62 g, 46,2%).

15 Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 20 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,62 g, 2,32 mmol) en DMF seca (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (3,78 g, 11,6 mmol) y yoduro de etilo (5,43 g, 34,8 mmol) y la masa 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 y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo deseado (0,101 g, 15%).

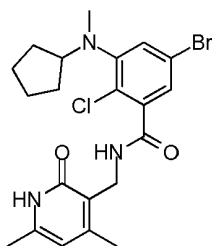
Etapa 6: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-2-metilbenzamida



5 NaOH acuoso (0,1 g, 2,5 mmol) se añadió a una disolución de 5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,5 g, 1,69 mmol) en EtOH (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 utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad para dar el respectivo ácido (0,41 g, 86%).

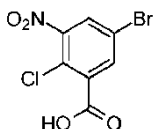
10 El ácido (0,10 g, 0,355 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (1,5 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,104 g, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,277 g, 0,533 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo y el sólido resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de lavados de disolvente adicionales para proporcionar 5-cloro-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,107 g, 72%) LCMS: 416,25 (M + 1)⁺; HPLC% 91,83(@ 254 nm) (R_t:5,021); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 3,45 (t, 1H), 2,94-2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,64 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ejemplo 43: Síntesis del Compuesto 19: 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida



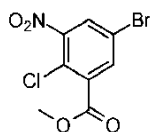
Compuesto 19

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



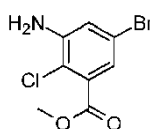
25 Ácido 5-bromo-2-clorobenzoico: (5 g, 27,3 mmol) se añadió a H₂SO₄ conc. (20 mL) enfriado a -10°C en pequeñas porciones. Después de 10 minutos, se añadió gota a gota a -10°C mezcla de nitración {preparada mezclando HNO₃ conc. (2,5 mL) con H₂SO₄ conc. (10 mL)}. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó en vacío para dar ácido 5-bromo-2-cloro-3-nitrobenzoico: (3,6 g, 60,5%).

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



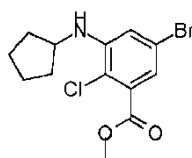
- 5 A una disolución agitada de ácido bromo-2-cloro-3-nitrobenzoico (3,6 g, 12,9 mmol) en DMF (40 mL) se añadieron carbonato de sodio (4,1 g, 38,6 mmol) y yoduro de metilo (4 mL, 64,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución sat. de bicarbonato y HCl 5 N. Los compuestos orgánicos se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (3,4 g, 89,9%).

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



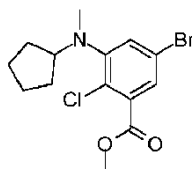
- 10 A la disolución agitada de 5-bromo-2-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (3,4 g, 11,6 mmol) en etanol (19 mL) se añadió cloruro de amonio (3,4 g, 57,8 mmol) disuelto en agua (30 mL) y hierro en polvo (5,16 g, 92,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite lavando con etanol y acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (2,8 g, 92,1%).
- 15

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo:



- 20 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-clorobenzoato de metilo (2,8 g, 10,6 mmol) y ciclopentanona (4,47 g, 53,2 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (1,3 mL, 21,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,7 g, 26,6 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (0,5 g, 14,2%).

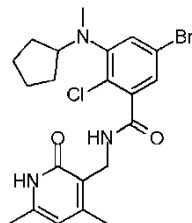
Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentil)(metil)amino)benzoato de metilo:



- 25 A una disolución agitada de 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentilamino)benzoato de metilo (0,550 g, 1,65 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió carbonato de cesio (1,08 g, 3,31 mmol) y yoduro de metilo (1,17 g, 8,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 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 se purificó por

cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentil)(metil)amino)benzoato de metilo (0,350 g, 61%).

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



5

NaOH acuoso (0,06 g, 1,52 mmol) se añadió a una disolución de 5-bromo-2-cloro-3-(ciclopentil)(metil)amino)benzoato de metilo (0,350 g, 1,01 mmol) en EtOH (4 mL) y agua (1 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 a pH 4 utilizando ácido cítrico. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido deseado (0,266 g, 79,4%).

10

El ácido (0,265 g, 0,80 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (3 mL) y a ello se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,243 g, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de PyBOP (0,624 g, 1,20 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. El sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación por cromatografía en columna y HPLC prep. para dar 5-bromo-cloro-3(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil) (0,012 g, 3,22%).

15

Datos Analíticos: LCMS: 466,05 (M + 1)⁺; HPLC: 99,28% (@ 254 nm) (R_t: 6,917; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,42 (d, 1H, J=2 Hz), 7,24 (d, 1H, J=1,6 Hz), 6,16 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

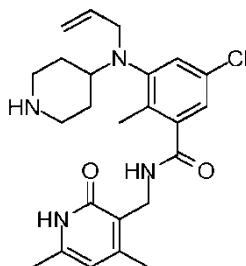
20

Ejemplo 44: Síntesis de los Compuestos 91, 92, 97, 98, 102, 104, 105, 117-123, 126, 127, 137, 144, 157, 191, 192, 205-209, 212, 213, 222, 243-245, 268, 269, 273, 276-279, 282-287, 290, 301, 302, 306, 308-311, 313, 315, 319-322, 328, 332-336, 339, 340, 344, 347- 349, 356, 386, 387, 389, 390 y 392-417

Los Compuestos 91, 92, 97, 98, 102, 104, 105, 117-123, 126, 127, 137, 144, 157, 191, 192, 205-209, 212, 213, 222, 243-245, 268, 269, 273, 276-279, 282-287, 290, 301, 302, 306, 308-311, 313, 315, 319-322, 328, 332-336, 339, 340, 344, 347-349, 356, 386, 387, 389, 390 y 392-417 se sintetizaron como se describe a continuación.

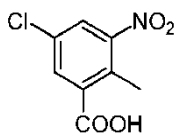
25

Compuesto 91: 3-(alil(piperidin-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



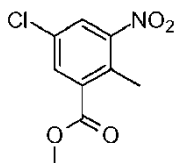
30

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



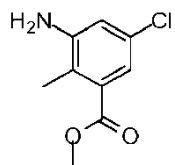
5 Ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4,0 g, 23 mmol) se añadió en porciones a H₂SO₄ conc. (27 mL) enfriado a -10°C. Después de 10 minutos, la mezcla de nitración {consta de HNO₃ concentrado (3,3 g, 52 mmol) y H₂SO₄ conc. (4,4 mL)} se añadió gota a gota a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos y se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para dar el compuesto del título (4,95 g, 99%).

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



10 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,3 mmol) en DMF (33 mL), se añadieron carbonato de sodio (13,23 g, 125 mmol) y yoduro de metilo (17,77 g, 125 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 83%)).

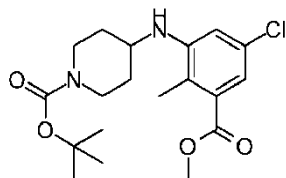
Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



15 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6,0 g, 26 mmol) en etanol (60 mL) se añadieron cloruro de amonio (6,0 g, 110 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,9 g, 208 mmol) con agitación. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

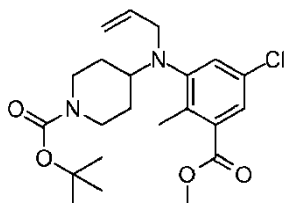
20

Etapa 4: Síntesis de 4-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



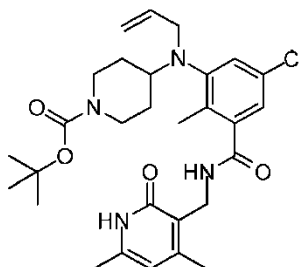
25 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (25,3 g, 127 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (1,5 g, 25 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,89 g, 30,1 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 del título (5,0 g, 52%).

Etapa 5: Síntesis de 4-(alil(5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



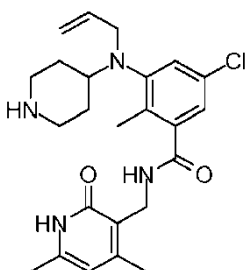
5 A una disolución agitada de 4-((5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,70 g, 1,82 mmol) en DMF (7 mL) se añadió NaH (0,052 g, 2,19 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,44 g, 3,64 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 15 h. Tras la compleción, la masa de reacción se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 39%).

10 Etapa 6: Síntesis de 4-(alil(5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



15 NaOH acuoso (0,113 g, 2,83 mmol) se añadió a una disolución de 4-(alil(5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,60 g, 1,41 mmol) en etanol (15 mL). Después de agitar a 60°C durante 1 h el etanol se separó a presión reducida y la mezcla se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido respectivo (0,5 g, 86%). El ácido anterior (0,5 g, 1,22 mmol) se disolvió luego en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,37 g, 2,44 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,95 g, 1,83 mmol) a la misma y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 30%).

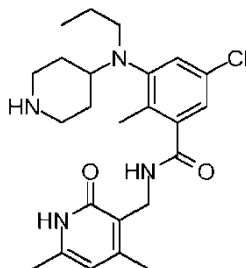
20 Etapa 7: Síntesis de 3-(alil(piperidin-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



25 Una disolución agitada del compuesto 4-(alil(5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (0,2 g, 0,36 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a sequedad. El residuo se lavó con dietiléter y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal

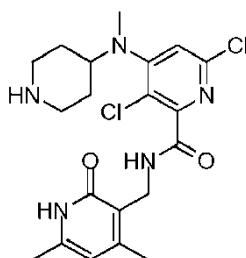
de TFA (0,06 g, 37%) LCMS: 443,25 (M + 1)⁺; HPLC: 97,14% (@ 254 nm) (R_t: 5,074; **Método:** Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,38 (bs, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,21 (d, 1H, J=4,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,86 (s, 1H), 5,56-5,64 (m, 1H), 4,97-5,09 (m, 2H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,62 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,23 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 2H).

Compuesto 97: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(piperidin-4-il(propil)amino)benzamida

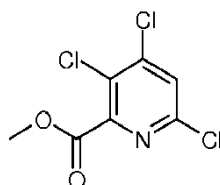


A una disolución agitada de 3-(alil(piperidin-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,04 g, 0,09 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió Pd al 10%/C (0,01 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (presión de globo) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA (0,012 g, 40%). LCMS: 445,25 (M + 1)⁺; HPLC: 95,52% (@ 254 nm) (R_t: 5,102; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,39 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,18-1,23 (m, 2H), 0,75 (t, 3H, J=8 Hz).

Compuesto 144: 3,6-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-carboxamida



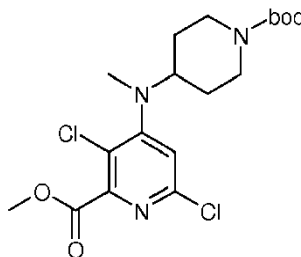
25 Etapa 1: Síntesis de 3,4,6-tricloropiridin-2-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de 3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de etilo (0,96 g, 4,66 mmol) en TFA (5 mL) se añadió peróxido de hidrógeno (disolución acuosa al 30% p/p, 435 μL, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C

durante 20 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se vertió lentamente sobre disolución saturada de K_2CO_3 (100 ml), seguido de la extracción de la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 ml), lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera (2 x 50 ml), secado (Na_2SO_4) y la evaporación. El 3,6-dicloro-2-(metoxicarbonil)piridin-1-ilo-1-olato deseado se utilizó en bruto en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional. Al 3,6-dicloro-2-(metoxicarbonil)piridin-1-ilo-1-olato bruto (~ 70% de pureza, 2,40 g, 7,7 mmol) se añadió $POCl_3$ (3,5 ml, 38 mmol) y la disolución se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar el $POCl_3$ se separó *en vacío* para dar un sólido blanco que se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0% a 10% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de agujas incoloras (340 mg, 30% en dos etapas). LC-MS 100%, 2,20 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 239,8/241,7, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,51 (1H, s), 3,92 (3H, s).

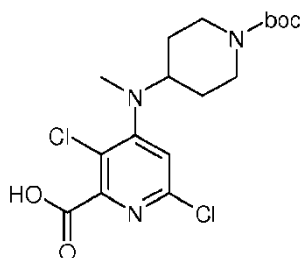
10 Etapa 2: Síntesis de 4-({1-[(terc.-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}(metil)amino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo



15 A una disolución agitada de 3,4,6-tricloropiridina-2-carboxilato de metilo (310 mg, 1,29 mmol) en DMF (5 ml) se añadió TEA (359) μ l, 2,58 mmol) seguido de 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de terc.-butilo (276 mg, 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml), seguido de extracción del producto en TBME (3 x 50 mL), lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera (50 ml), secado con Na_2SO_4 y evaporación. A continuación, el producto bruto se purificó sobre una columna de 10 g de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de 0% a 50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (95 mg, 18%). LC-MS 95%, 2,29 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 418,1/419,8, 1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 6,87 (s, 1 H) 4,12-4,34 (m, 2 H) 3,99 (s 3 H) 3,69 – 3,80 (m, 1 H) 2,79 (s, 3 H) 2,64 – 2,77 (m, 2 H) 1,75 (br, s, 4H) 1,48 (s, 9 H).

20

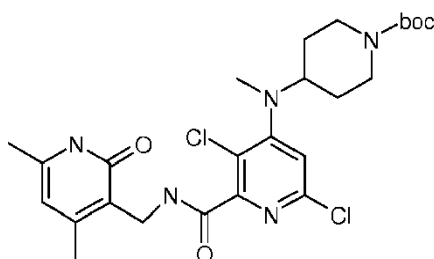
Etapa 3: Síntesis de ácido 4 -({1-[(terc.-butoxi) carbonil]piperidin-4-il}(metil)amino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico



25 A una disolución agitada de 4-({1-[(terc.-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}(metil)amino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (95 mg, 0,23 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH 2 M acuoso (2,3 ml, 4,54 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo después del cual el THF se evaporó *en vacío*. A continuación, la fase acuosa se trató con disolución de ácido cítrico al 10% a un pH de 5-6 y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se secaron después con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (77 mg, 84%). LC-MS 100%, 2,02 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 403,9/405,6, 1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 7,09 (s, 1 H) 4,14-4,22 (m, 2 H) 3,80 – 3,89 (m, 1 H) 2,84 (s, 5 H) 1,74 – 1,81 (m, 4 H) 1,46 (s, 9 H).

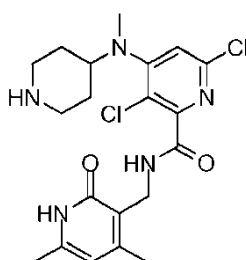
30

Etapa 4: Síntesis de 4-[(3,6-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]piridin-4 il}(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



A una disolución agitada de ácido 4-({1-[(terc.-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}(metil)amino)-3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (75 mg, 0,19 mmol) en DMF (2 ml) enfriada a 0°C se añadió DIPEA (48 µl, 0,28 mmol) seguido de PyBOP (116 mg, 0,22 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89% de pureza, 35 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual la reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), después de lo cual los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron. El producto bruto se purificó utilizando una columna de 5 g de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de 0% a 100% EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco que contenía ~ 45% p/p de óxido tripirrolidinofosfeno por RMN - se utilizó este compuesto en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional. LC-MS 93%, 1,97 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 538,0/539,45/542,05, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,03 (br. s, 1H), 8,13 – 7,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,16 (br. m, 2H), 3,78 – 3,62 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,65 (br. m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,73 – 1,63 (m, 4H), 1,44(s,9H).

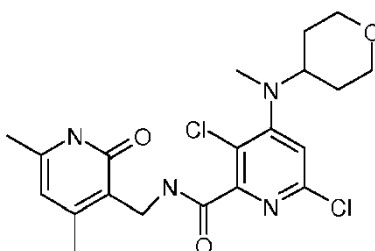
Etapa 5: Síntesis de hidrocloruro de 3,6-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[metil(piperidin-4-il)amino]piridin-2-carboxamida



4-[(3,6-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]piridin-4-il}(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (310 mg, 1,29 mmol) se disolvió en HCl 4 M en disolución de dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual el disolvente se evaporó y el compuesto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (13 mg, 14%). LC-MS 100%, 2,41min (7 minutos método LC-MS), m/z= 438,1/439,8, ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,12 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,01 – 3,81 (m, 1H), 3,45 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13 -1,93 (m, 4H).

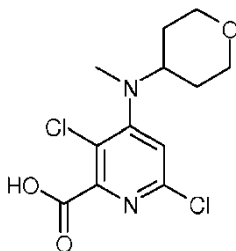
Compuesto 386: 3,6-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridina-2-carboxamida

Etapa 1: Síntesis de 3,6-dicloro-4-[metil(oxan-4-il amino]piridin-2-carboxilato de metilo



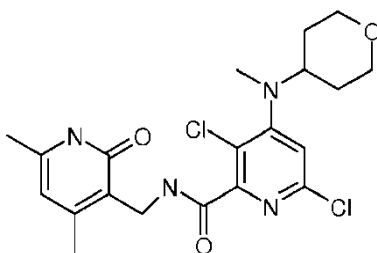
5 A una disolución agitada de 3,4,6-tricloropiridin-2-carboxilato de metilo (600 mg, 2,50 mmol) en DMF (12 ml) se añadió TEA (696 μ l, 4,99 mmol) seguido de *N*-metiloxan-4-amina (287 mg, 2,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (100 ml), seguido de extracción del producto en EtOAc (3 x 100 ml), lavado de los compuestos orgánicos reunidos con salmuera (50 ml), secado con Na₂SO₄ y evaporación. Después, el producto bruto se purificó sobre una columna de 10 g de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de 0% a 60% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (114 mg, 14%). LC-MS 100%, 1,91 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 319,3/320,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,87 (s, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 – 3,71 (m, 1H), 3,54 – 3,24 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,94 (dd, J = 12,1, 4,7 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 10,2 Hz, 2H). (br. s., 4 H) 1,48 (s, 9 H)

10 Etapa 2: Síntesis de ácido 3,6-dicloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-2-carboxílico



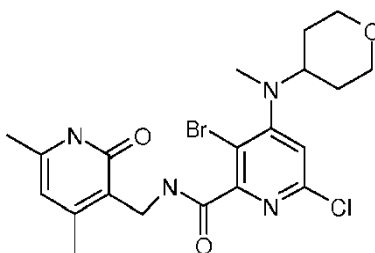
15 A una disolución agitada de 3,6-dicloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridina-2-carboxilato de metilo (114 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH acuoso 2 M (0,89 mL, 1,79 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual el THF se evaporó *en vacío*. La fase acuosa se trató después con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% a pH 5-6 y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) seguido de una disolución de 1: 1 de IPA/CHCl₃ (2 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron a continuación con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un blanco sólido (85 mg, 78%). LC-MS 100%, 1,47 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 305,5/306,9, ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,10 (s, 1H), 4,03 (dd, J = 11,5, 4,4 Hz, 2H), 3,99 – 3,86 (m, 1H), 3,47 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,74 (d, J = 12,4 Hz, 2H).

20 Etapa 3: Síntesis de 3,6-dicloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-2-carboxamida

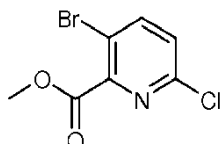


25 A una disolución agitada de ácido 3,6-dicloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-2-carboxílico (85 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 ml) se añadió DIPEA (73 μ l, 0,42 mmol) y HATU (127 mg, 0,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después de lo cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 52 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite. El producto se purificó a continuación utilizando una columna de 5 g de sílice Isolute, eluyendo con 0% a 5% de MeOH en DCM y se evaporó para dar un sólido vítreo, que se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (50 mg, 41 %). LC-MS 95%, m/z=439,0/440,8, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 11,33 (br. s, 1H), 8,20 (br. s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,8 Hz, 2H), 3,92 – 3,72 (m, 1H), 3,39 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,89 (tt, J = 12,0, 6,2 Hz, 2H), 1,83 – 1,52 (m, 2H).

35 **Compuesto 387: 3-bromo-6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridina-2-carboxamida**

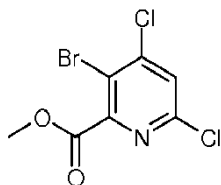


Etapa 1: Síntesis de 3-bromo-6-cloropiridin-2-carboxilato de metilo



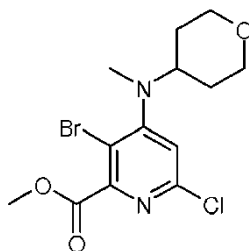
5 A una disolución agitada de ácido 3-bromo-6-cloropiridin-2-carboxílico (2,00 g, 8,46 mmol) en MeOH (40 ml) se añadió H₂SO₄ (189 μ l, 3,55 mmol) y la disolución se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió y el MeOH se separó a presión reducida, el sólido resultante se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) seguido de salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,97 g, 93%) que se utilizó sin ninguna purificación adicional. LC-MS 98%, m/z=249,8/251,7/253,7

10 Etapa 2: Síntesis de 3-bromo-4,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo



15 A una disolución agitada de 3-bromo-6-cloropiridin-2-carboxilato de etilo (1,92 g, 7,67 mmol) en TFA (18 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (disolución acuosa al 30% p/p, 5,22 ml, 53,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 21 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se vertió lentamente sobre disolución saturada de K₂CO₃ (100 ml), seguido de la extracción de la capa acuosa con EtOAc (3 x 100 ml), lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera (2 x 50 ml), secado (Na₂SO₄) y evaporación. El 3-bromo-6-cloro-2-(metoxicarbonil)piridin-1-
io-1-olato deseado (2,61 g, ~ 75% de pureza) se utilizó en bruto en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación
adicional. Al 3-bromo-6-cloro-2-(metoxicarbonil)piridin-1-
io-1-olato bruto (~ 75% de pureza, 2,61 g 7,35 mmol se
20 añadió POCl₃ (3,42 ml, 36,7 mmol) y la disolución se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar, el POCl₃ se separó *en vacio* para dar un sólido blanco que se cromatografió en columna sobre sílice eluyendo con 0% a 10% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (1,07 g, 49% en dos etapas). LC-MS 99%, 2,02 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 283,7/285,7/287,7, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,56 (s, 1 H) 4,00 (s, 3 H).

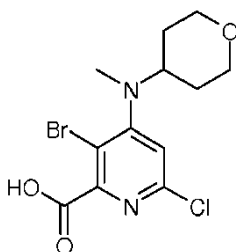
Etapa 3: Síntesis de 3-bromo-6-cloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridina-2-carboxilato de metilo



25

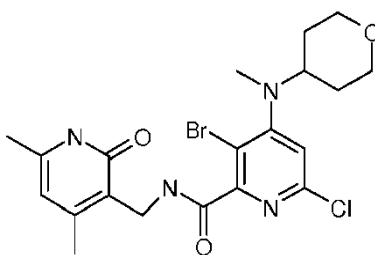
5 A una disolución agitada de 3-bromo-4,6-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (600 mg, 2,1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió TEA (587 μ l, 4,21 mmol) seguido de *N*-metiloxan-4-amina (240 mg, 2,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (100 ml), seguido de la extracción del producto en EtOAc (3 x 100 ml), lavado de las fases orgánicas reunidas con salmuera (50 ml), secado con Na₂SO₄ y evaporación. Después, el producto bruto se purificó sobre una columna de 10 g de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de 0% a 100% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 14%). LC-MS 100%, 1,94 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 362,8/365,2/346,8, ¹H RMN (250 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,87 (s, 1H), 4,17 – 3,99 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 – 3,70 (m, 1H), 3,41 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,93 (dd, J = 11,9, 4,6 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 10,3Hz, 2H).

10 Etapa 4: Síntesis de ácido 3-bromo-6-cloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-2-carboxílico



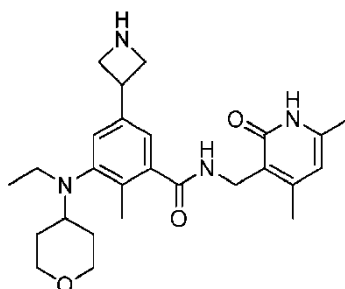
15 A una disolución agitada de 3-bromo-6-cloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-2-carboxilato de metilo (102 mg, 0,28 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaOH 2 M acuosa (0,70 ml, 1,40 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h, después de lo cual el THF se evaporó *en vacio*. La fase acuosa se trató después con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% a pH 5-6 y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) seguido de una disolución de 1: 1 de IPA/CHCl₃ (2 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72 mg, 73%). LC-MS 100%, 1,49 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z= 349,0/351,0/352,9, ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*4) δ 7,07 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,3, 4,3 Hz, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,46 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,96 (dd, J = 12,3, 4,3 Hz, 2H), 1,77(s,2H).

20 Etapa 5: Síntesis de 3-bromo-6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridin-2-carboxamida

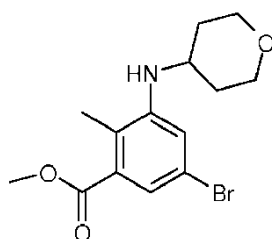


25 A una disolución agitada de ácido 3-bromo-6-cloro-4-[metil(oxan-4-il)amino]piridina-2-carboxílico (73 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron DIPEA (56 μ l, 0,31 mmol) y HATU (95 mg, 0,25 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 min, después de lo cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 52 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para dar un aceite. El producto se purificó utilizando una columna de 5 g de sílice Isolute, eluyendo con 0% a 4% de MeOH en DCM y se evaporó para dar un sólido vítreo, que se trituró con dietiléter y se filtró y se secó en una estufa de vacío a 40°C durante 24 h para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (50 mg, 41%). LC-MS 99%, m/z=483,1/485,0/486,9, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10,94 (br. s, 1H), 8,14 – 7,98 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,70 (m, 1H), 3,40 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 2H).

35 **Compuesto 213: 5-(azetidín-3-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzamida**

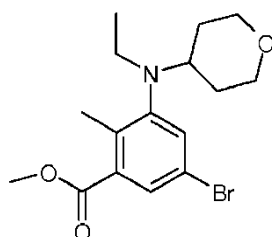


Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



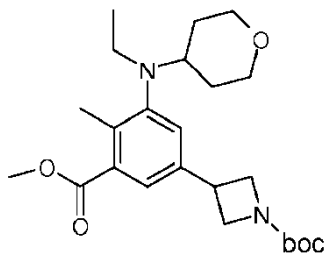
5 A una disolución agitada de 3-amino-2-metil-5-bromobenzoato de metilo (4,06 g, 16,6 mmol) en DCE (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió oxan-4-ona (3,07 ml, 33,3 mmol) seguido de ácido acético (5,71 ml, 99,8 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (10,6 g, 49,9 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió agua destilada (50 ml) y la disolución se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y, a continuación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), los compuestos orgánicos reunidos se secaron después con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por FCC utilizando sílice y eluyendo con 10% a 40% de EtOAc en gradiente de heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,88 g, 71%). LC-MS 100%, 2,10 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z=327,9/329,8, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,02 (dt, J = 11,7, 3,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J = 24,1, 10,8, 4,2 Hz, 2H).

15 Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo



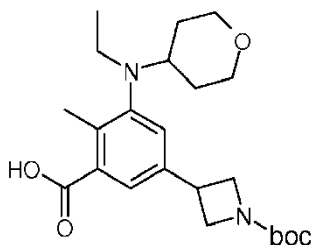
20 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (2,0 g, 6,1 mmol) en DCE (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió acetaldehído (1,0 ml, 18 mmol) seguido de ácido acético (2,1 ml, 37 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (6,6 g, 31 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadieron acetaldehído adicional (1,0 ml, 22 mmol) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 g, 14 mmol) y la reacción se agitó adicionalmente durante 6 h más, después se añadió agua destilada (100 ml) y la fases se separaron. La fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 100 ml), los compuestos orgánicos reunidos se secaron usando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,10 g, 93%), que era adecuado para uso sin más purificación. LC-MS 96%, 2,38 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z=356,1/357,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 3,32 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,77 – 1,55 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 3-{3-[etil(oxan-4-il)amino]-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil}azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo



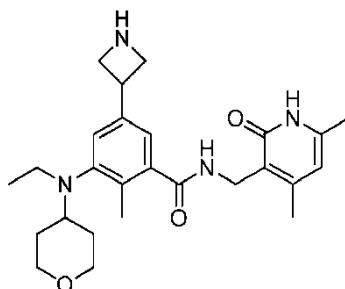
5 A un matraz seco se añadió polvo de zinc (40 mg, 0,61 mmol) seguido de DMA anhidro (2 ml) y el recipiente se barrió con nitrógeno al tiempo que se agitaba vigorosamente y se calentaba a 65°C. Se añadieron TMS-Cl (9 µl, 0,07 mmol) y 1,2-dibromoetano (6 µl, 0,07 mmol) y la reacción se agitó a 65°C durante 30 minutos, seguido de la adición gota a gota de *N*-Boc-3-yodoazetidina (133 mg, 0,47 mmol) en forma de una disolución en DMA anhidra (1 ml). Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 5-bromo-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (100 mg, 0,28 mmol) en forma de una disolución en DMA anhidra (2 ml). La disolución resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos después de lo cual se añadieron en forma de sólidos Pd(dppf)Cl₂. DCM (7 mg, 0,01 mmol) y yoduro de cobre(I) (3 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente, seguido por la adición de disolución saturada de NH₄Cl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y después las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna de 5 g de Isolute utilizando 10-30% de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (77 mg, 62%). LC-MS 98%, 2,19 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z=433,2, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 14,4, 5,5 Hz, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,77 – 3,64 (m, 1H), 3,31 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,65 (ddd, J = 11,1, 8,6, 6,0 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H), 0,85 (dd, J = 13,1, 6,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Síntesis de ácido 5-{1-[(terc.-butoxi)carbonil]azetidín-3-il}-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico



20 A una disolución agitada de 3-{3-[etil(oxan-4-il)amino]-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenil}azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (78 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,1 ml) se añadió una disolución de NaOH 2 M (0,9 ml, 1,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas seguido de calentamiento a 50°C durante 22 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó *en vacío*, después de lo cual la disolución acuosa se ajustó a pH 5 usando HCl 1M. El producto se extrajo en DCM (2 x 50 ml), se secó con Na₂SO₄ y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (54 mg, 72%). LC-MS 100%, 1,70 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z=419,2, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,36 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 27,0 Hz, 5H), 3,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 11,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,64 (d, J = 55,8 Hz, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 10H), 0,93 (s, 3H).

30 Etapa 5: Síntesis de 5-(azetidín-3-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzamida

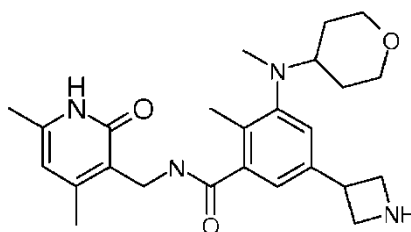


5 A una disolución agitada de ácido 5-{1-[(terc.-butoxi)carbonil]azetidín-3-il}-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico (54 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 mL) y la reacción se enfrió utilizando un baño de hielo, seguido de la adición de DIPEA (45 μ l, 0,26 mmol) y HATU (59 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min, después de lo cual se

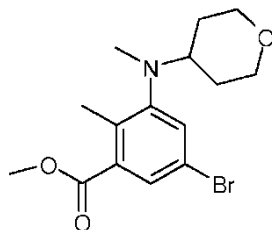
10 añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 24 mg, 0,14 mmol) y la reacción se calentó a la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar un

15 aceite. El producto se purificó usando una columna de 5 g de sílice Isolute, eluyendo con 0% a 2,5% de MeOH en DCM y se evaporó para proporcionar 3-3-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilfenil]azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo en forma de un aceite incoloro (29 mg). LC-MS 90%, m/z = 553,3. Este material se disolvió en HCl 4 M en disolución de dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, después de lo cual el disolvente se evaporó a sequedad y el compuesto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 8% durante 2 etapas). LC-MS 97%, 2,17min (7 minutos método LC-MS), m/z= 453,2, 1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,93 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 3,29 – 2,90 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,68 (d, J = 26,3 Hz, 4H), 0,87 (s, 3H).

Compuesto 245: 5-(azetidín-3-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzamida



20 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo

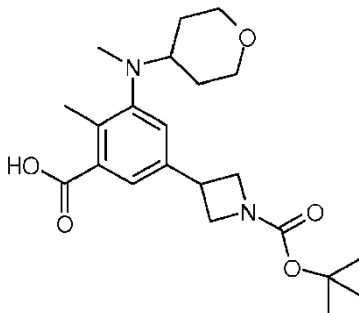


25 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (1,20 g, 3,66 mmol) en DCE (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió paraformaldehído (659 mg, 21,9 mmol) seguido de ácido acético (1,26 ml, 21,9 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (4,65 g, 21,9 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual se

30 añadieron paraformaldehído (325 mg, 10,8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante 18 h más, después de lo cual se añadieron agua destilada (30 ml) y NaHCO₃ sólido hasta que la fase acuosa fue pH 7 y se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 ml), los compuestos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó usando FCC sobre sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc en heptano para

proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (728 mg, 52%). LC-MS 87%, m/z= 341,9/343,9, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,27 (td, J = 11,5, 2,0 Hz, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,74 – 1,52 (m, 4H).

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-{1-[(terc.-butoxi)carbonil]azetidín-3-il}-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoico

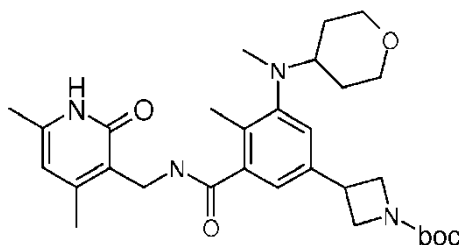


5

A un matraz seco se añadió polvo de zinc (436 mg, 6,67 mmol) y el matraz se calentó con una pistola de calor durante unos minutos. A continuación se añadió DMA anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno mientras se agitaba vigorosamente y se calentó a 65°C. Se añadieron TMS-Cl (102 μ l, 0,8 mmol) y 1,2-dibromoetano (70 μ l, 0,8 mmol) y la reacción se agitó a 65°C durante 30 min seguido de la adición gota a gota de *N*-Boc-3-yodoazetidina (1,46 g, 5,16 mmol) en forma de una disolución en DMA anhidro (15 mL). Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el 5-bromo-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (1,06 g, 3,09 mmol) se añadió en forma de una disolución en DMA anhidro (15 ml). La disolución resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron en forma sólida Pd(dppf)Cl₂.DCM (76 mg, 0,09 mmol) y yoduro de cobre (I) (35 mg, 0,19 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 90 min y después se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua destilada (100 ml) y disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). La fase acuosa se extrajo con TBME (3 x 50 ml), y luego se secaron las fases orgánicas reunidas con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El residuo se purificó sobre una columna Isolute de 25 g usando 0%-40% de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (507 mg). LC-MS 97%, m/z = 420,0. A una disolución agitada de 3-[3-(metoxicarbonil)-4-metil-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]azetidina-1-carboxilato de terc.-butilo (85 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,1 ml) se añadió una disolución de NaOH 2 M (1,02 ml, 2,03 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 16 h, después de lo cual se añadió una disolución de NaOH 4 M (0,5 ml, 2,0 mmol) y la reacción se calentó durante 24 h más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó *en vacío*, después de lo cual la disolución acuosa se ajustó a pH 3 utilizando HCl 1M. El producto se extrajo en DCM (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (47 mg, 21% en dos etapas). LC-MS 95%, m/z=405,1, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,66 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 16,6, 10,2 Hz, 4H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,35 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 2H), 2,97 (td, J = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,74 (ddd, J = 15,5, 12,1, 4,3 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: Síntesis de 3-(3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil)-4-metil-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo

30

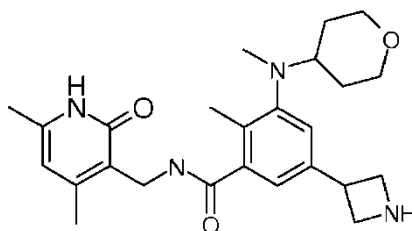


A una disolución agitada de ácido 5-{1-[(terc.-butoxi)carbonil]azetidín-3-il}-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoico (47 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron DIPEA (40 μ l, 0,23 mmol) y HATU (53 mg, 0,14 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 min, después de lo cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 22 mg, 0,13 mmol) y la reacción se calentó la temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua destilada (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se lavó con salmuera

35

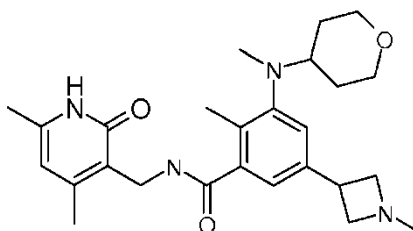
(50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar un aceite. El producto se purificó utilizando una columna de 5 g de sílice Isolute, eluyendo con 0% a 5% de MeOH en DCM y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (44 mg, 67%). LC-MS 96%, $m/z=539,4$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 11,68 (s, 1H), 6,95 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,86 – 3,73 (m, 2H), 3,62 -3,50 (m, 1H), 3,26 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,89 (ddd, $J = 14,6, 10,8, 3,7$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75 – 1,47 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 9H).

Etapa 4: Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzamida

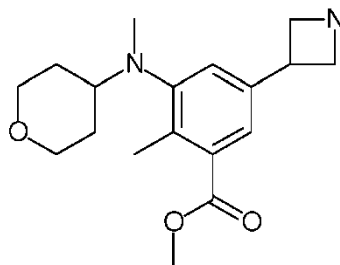


A una disolución agitada de 3-(3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil)-4-metil-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil)azetidin-1-carboxilato de terc.-butilo (29 mg, 1,29 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, después de lo cual se evaporó y se añadió NaHCO_3 acuosa hasta pH 7-8. La fase acuosa se extrajo con una mezcla 1: 1 de IPA: CHCl_3 (2 x 50 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml, se secaron con Na_2SO_4 , filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 42%). LC-MS 100%, $m/z= 439,3$, ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,19 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 3H), 3,93 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 3,36 (td, $J = 11,3, 3,3$ Hz, 2H), 3,06 (dq, $J = 14,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75 – 1,60 (m, 4H).

Compuesto 269: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]-5-(1-metilazetidin-3-il)benzamida



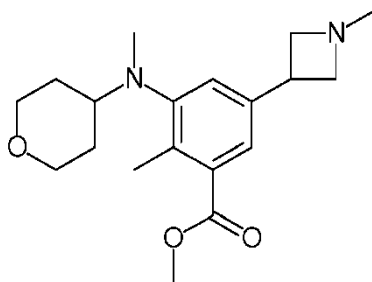
Etapa 1: Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



A una disolución agitada de 3-[3-(metoxicarbonil)-4-metil-5-[metil(oxan-4-il)amino]fenil]azetidin-1-carboxilato de terc.-butilo (400 mg, 0,96 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de lo cual el disolvente se evaporó a sequedad y se añadió NaHO_3 acuosa saturada hasta pH 7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó con MgSO_4 , se

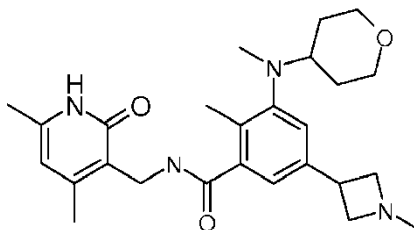
filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (370 mg, 95%). LC-MS 96%, m/z= 319,1, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,32 – 4,10 (m, 5H), 3,98 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 3,34 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,99 (ddd, J = 14,7, 10,9, 3,8 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 2,51 – 2,41 (m, 3H), 1,73 (ddd, J = 15,7, 12,1, 4,3 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 11,2 Hz, 2H).

5 Etapa 2: Síntesis de 2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]-5-(1-metilazetidín-3-il)benzoato de metilo



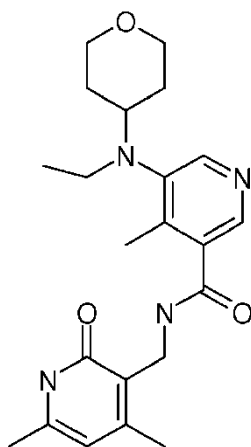
10 A una disolución agitada de 5-(azetidín-3-il)-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino] benzoato de metilo (320 mg, 1,01 mmol) en DCE (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió paraformaldehído (151 mg, 5,03 mmol) seguido de ácido acético (0,115 ml, 2,01 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (852 mg, 4,02 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadieron paraformaldehído (21 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (98 mg) adicionales y la reacción se agitó durante 4 h más, después de lo cual se añadieron agua destilada (20 ml) y NaHCO₃ sólido hasta que la fase acuosa fue de pH 7. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con DCM (3 x 20 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (296 mg, 89 %). LC-MS 100%, m/z= 333,1, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,96 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 5H), 3,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,30 (dt, J = 22,2, 15,0 Hz, 4H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,49 – 2,39 (m, 6H), 1,75 – 1,59 (m, 4H).

Etapa 3: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]-5-(1-metilazetidín-3-il)benzamida

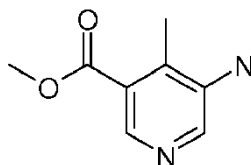


20 A una disolución agitada de 2-metil-3-[metil(oxan-4-il) amino]-5-(1-metilazetidín-3-il)benzoato de metilo (296 mg, 0,89 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (1 ml) se añadió una disolución de NaOH 2 M (4,5 mL, 8,9 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 16 h, después de lo cual se añadió una disolución de NaOH 4 M (1 ml, 4,5 mmol) y la reacción se calentó durante 24 h más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se neutralizó con HCl 1 M y se evaporó a sequedad seguido de azeótropo con tolueno para separar el agua residual. El ácido bruto se recogió para la siguiente etapa sin ninguna purificación. El residuo bruto del ácido 2-metil-3-[metil(oxan-4-il)amino]-5-(1-metilazetidín-3-il)benzoico se suspendió en DMF (10 ml) y la disolución se enfrió usando un baño de hielo seguido de la adición de DIPEA (433 µl, 2,49 mmol) y HATU (567 mg, 1,49 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min, después de lo cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 221 mg, 1,29 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua destilada (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite. Después, el producto se purificó utilizando el método de HPLC preparativa (y se evaporó a sequedad seguido de trituración con éter y filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51 mg, 10%). LC-MS 91%, m/z=453,2, ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 17,4, 8,5 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,36 (td, J = 11,3, 3,4 Hz, 2H), 3,06 (ddd, J = 14,6, 9,8, 4,9 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 4H).

Compuesto 389: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilpiridin-3-carboxamida



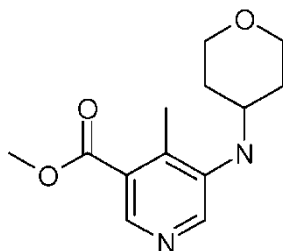
Etapa 1: Síntesis de 5-amino-4-metilpiridina-3-carboxilato de metilo



5

A una disolución agitada de ácido 5-amino-4-metilpiridina-3-carboxílico (0,94 g, 6,18 mmol) en MeOH (20 ml) at 0°C se añadió cloruro de tionilo gota a gota. La disolución se calentó entonces a 50°C durante 3,5 h, se añadieron 10 ml de MeOH adicionales y la reacción se calentó a 50°C durante 5 h, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 64 h. El disolvente se evaporó luego a presión reducida y se añadió disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH 7-8. El producto se extrajo en EtOAc (2 x 50 ml) y los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron utilizando Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (824 mg, 80%), que era adecuado para usar en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LC-MS m/z=167,0, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,52 (d, J = 34,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 3,95 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,78 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

15 Etapa 2: Síntesis de 4-metil-5-[(oxan-4-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo



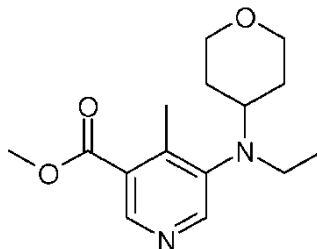
A una disolución agitada de 5-amino-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (805 mg, 4,84 mmol) en DCE (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió oxan-4-ona (537 µl, 5,80 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (742 µl, 9,69 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,54 g, 7,27 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadieron oxan-4-ona (100 µl) y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg) adicionales y la reacción se agitó durante 6 h. Se añadieron agua destilada (20 ml) y disolución saturada de NaOHC₃ hasta pH 8. Las fases se separaron y después la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,11 g, 88%) que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS 96%, m/z=251,0, 1H RMN (500

20

25

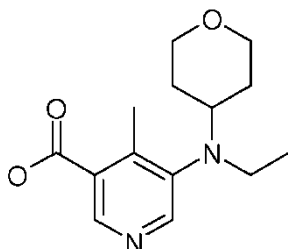
MHz, cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,03 (dt, J = 11,9, 3,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,54 (tt, J = 8,1, 4,1 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 2H), 1,53 (ddd, J = 23,8, 11,0, 4,3 Hz, 2H).

Etapas 3: Síntesis de 5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo



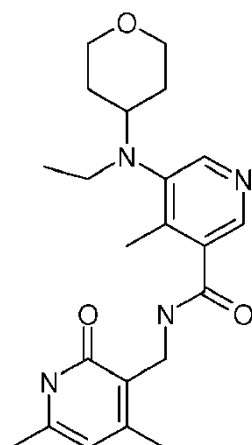
- 5 A una disolución agitada de 4-metil-5-[(oxan-4-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (600 mg, 2,40 mmol) en DCE (20 ml) se añadió acetaldehído bajo una atmósfera de nitrógeno (1,07 ml, 19,2 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (367 μ l, 4,79 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (3,05 g, 14,4 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadieron acetaldehído (500 μ l) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,0 g) adicionales y la
- 10 reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron agua destilada (20 ml) y NaHCO₃ sólido hasta pH 8. Las fases se separaron y después la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml), los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El residuo se purificó utilizando una columna de 25 g de sílice Isolute utilizando un gradiente de 0% a 50% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (418 mg, 60%). LC-MS 96%, m/z=279,1, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-
- 15 d) δ 8,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,97 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,33 (td, J = 11,6, 2,1 Hz, 2H), 3,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,04 (tt, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,76 – 1,59 (m, 4H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas 4: Síntesis de ácido 5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilpiridina-3-carboxílico



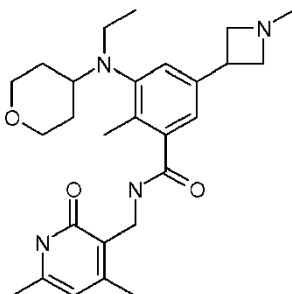
- 20 A una disolución agitada de 5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (415 mg, 1,49 mmol) en THF (7 ml) y MeOH (3 ml) se añadió disolución de NaOH 4M (932 μ l, 3,73 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h después de lo cual la disolución se neutralizó mediante la adición de HCl 1 M y el disolvente se separó a presión reducida, seguido de la adición de salmuera saturada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con 1:1 de IPA:CHCl₃ (3 x 50 ml), los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (305 mg, 77%) que era adecuado para uso en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS 99%, m/z=265,1, 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,82 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 3,16 – 2,99 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,64 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,48 (dt, J = 11,9, 5,7 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
- 25

Etapas 5: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilpiridin-3-carboxamida



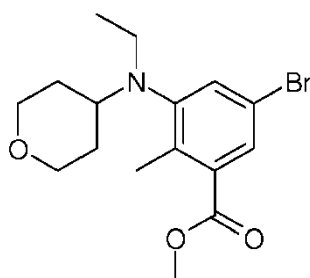
5 A una disolución agitada de ácido 5-[etil(oxan-4-il)amino]-4-metilpiridin-3-carboxílico (300 mg, 1,13 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron (395 μ l, 2,27 mmol) y HATU (518 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, tiempo después del cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 214 mg, 1,25 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 500 ml de agua y el producto se extrajo en EtOAc (3 x 200 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y evaporó. Después, el producto bruto se purificó usando HPLC preparativa y el sólido resultante se trituró con dietiléter y se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg, 25%). LC-MS 100%, $m/z=399,2$, $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, acetona) δ 10,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,85 (dd, $J = 11,3, 3,0$ Hz, 2H), 3,28 (td, $J = 11,7, 1,9$ Hz, 2H), 3,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,09 (ddd, $J = 11,1, 7,2, 3,9$ Hz, 1H), 2,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,69 (dd, $J = 12,6, 1,7$ Hz, 2H), 1,55 (ddd, $J = 24,3, 12,2, 4,4$ Hz, 2H), 0,85 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Compuesto 322: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metil-5-(1-metilazetidin-3-il)benzamida



15

Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo

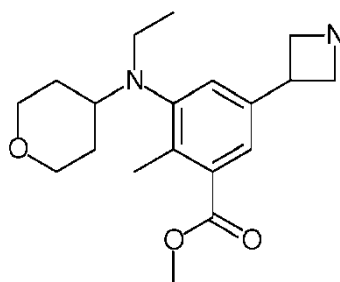


20

A una disolución agitada de acetaldehído se añadió 5-bromo-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (622 mg, 1,90 mmol) en DCE (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron acetaldehído (318 μ l, 5,69 mmol) seguido de ácido acético (650 μ l, 11,4 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de

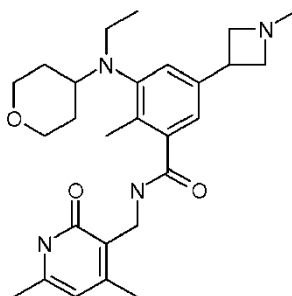
5 triacetoxiborohidruro de sodio (2,00 g, 9,48 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron acetaldehído (300 μ l) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g) adicionales. La reacción se agitó durante 6 h, después de lo cual se añadieron agua destilada (100 ml) y NaHCO₃ sólido hasta que la fase acuosa era de pH 7. Las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron a continuación con salmuera (100 ml), se secaron utilizando Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El residuo bruto se purificó usando FCC sobre sílice eluyendo con 0-5% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (470 mg, 70%). LC-MS 100m/z= 356,0/357,9. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (td, J = 11,5, 2,6 Hz, 2H), 2,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 9,7, 5,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,67 – 1,52 (m, 4H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 5-(azetidin-3-il)-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo



15 A un matraz seco se añadió polvo de zinc (186 mg, 2,85 mmol) y el matraz se calentó con una pistola de calor durante unos minutos. A continuación se añadió DMA anhidro (15 ml) en atmósfera de nitrógeno mientras se agitaba vigorosamente y se calentaba a 65°C. Se añadieron TMSCl (44 μ l, 0,34 mmol) y 1,2-dibromoetano (30 μ l, 0,34 mmol) y la reacción se agitó a 65°C durante 30 minutos, seguido de la adición gota a gota de N-Boc-3-yodoazetidina (624 mg, 2,20 mmol) en forma de una disolución en DMA anhidro (5 ml). Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió en forma de disolución 5-bromo-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (470 mg, 1,32 mmol) en DMA anhidro (10 ml). La disolución resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron Pd(dppf)Cl₂.DCM (32 mg, 0,04 mmol) y yoduro de cobre(I) (15 mg, 0,08 mmol) en forma de sólidos. La reacción se calentó a 80°C durante 60 min y después se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de agua destilada (50 ml) y disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y luego los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron a sequedad seguido del azeotropo de heptano para separar cualquier DMA residual. El residuo se purificó sobre una columna de 10 g de Isolute usando 0%-25% de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (565 mg). LC-MS 100%, 2 12min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 433,2. A este aceite se añadió DCM (4 ml) seguido de TFA (1 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se evaporó el disolvente y se añadió NaHCO₃ acuosa saturada pH 7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (440 mg). LC-MS 100%, m/z= 333,1.

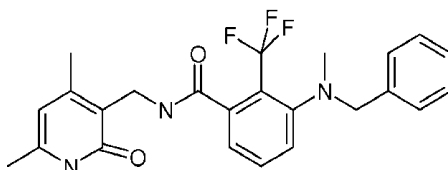
Etapa 3: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metil-5-(1-metilazetidin-3-il)benzamida



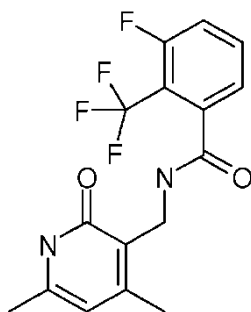
A una disolución agitada de 5-(azetidín-3-il)-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (440 mg, 1,32 mmol) en DCE (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió paraformaldehído (278 mg, 9,27 mmol) seguido de ácido acético (0,15 ml, 2,65 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,40 g, 6,62 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió agua destilada (20 ml) y NaHCO₃ sólido hasta que la fase acuosa era de pH 8 y se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con DCM (3 x 30 ml), los compuestos orgánicos se lavaron a continuación con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de 10g Isolute (elución con 0% a 5% de MeOH en DCM) y se evaporó seguido de purificación en columna de alúmina (elución con 0% a 1% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que se utilizó directamente en la siguiente etapa de la síntesis. LC-MS 77%, 1m/z= 347,1.

3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metil-5-(1-metilazetidín-3-il)benzoato de metilo (103 mg, 0,30 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) y se añadió NaOH 2 M (1,49 ml, 2,97 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 16 h, se enfrió, se acidificó a pH 4 usando HCl 6 M y el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se secó en una estufa de vacío a 40°C durante 5 h para dar el ácido en bruto. Al ácido en DMF (10 ml) se añadieron HATU (170 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (130 µl, 0,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 66 mg, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, después de lo cual se añadió HATU (80 mg) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (30 mg) y la mezcla se agitó durante 5 h más. La mezcla de reacción se vertió sobre destilada después de (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (2x20 mL), se secó con Na₂SO₄, filtró y evaporó. El residuo bruto se purificó utilizando HPLC preparativa y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (28 mg, 5% en tres etapas). LC-MS 95%, m/z=467,3, 1H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,74 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 4,38 (q, J = 6,2 Hz, 3H), 3,83 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,10 (dd, J = 14,1, 7,0 Hz, 2H), 3,04 – 2,97 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,67 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,56 (td, J = 11,8, 4,1 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto 332: 3-[bencil(metil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(trifluorometil)benzamida

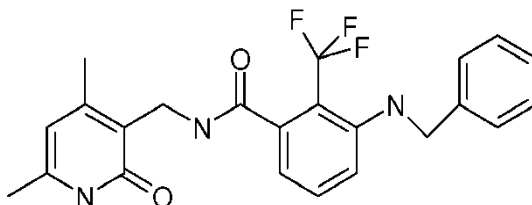


Etapa 1: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida



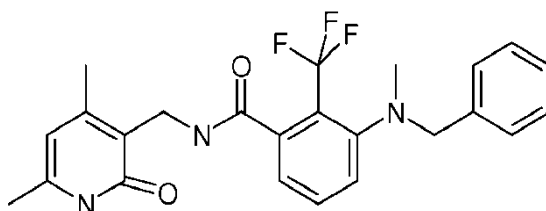
A una disolución agitada de ácido 3-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico (1,00 g, 4,81 mmol) en DMF (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadieron HATU (2,19 g, 5,77 mmol) y DIPEA (1,67 mL, 9,61 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 5 min después de lo cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 904 mg, 5,29 mmol) y la reacción se calentó la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada (300 ml) y se agitó durante 1 h, después de lo cual se recogió el precipitado mediante filtración en vacío usando papel de microfibra. El sólido resultante se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (1,19 g, 72%). LC-MS 100%, m/z=343,0, 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,48 (s, 1H), 8,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 13,3, 8,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 3-(bencilamino)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(trifluorometil)benzamida



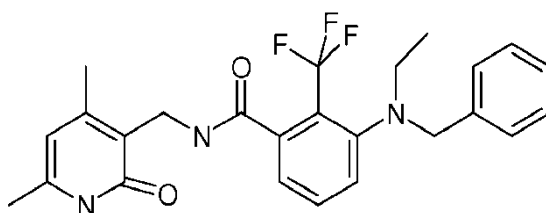
Una suspensión de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil)benzamida (0,80 g, 2,34 mmol) en bencilamina (2,6 mL, 23,4 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 210°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadieron a la suspensión agua destilada (20 ml) y HCl 2 M hasta que la suspensión era de pH 5 y la mezcla se extrajo utilizando EtOAc (3 x 50 ml). Los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con disolución de HCl a pH 5 (2 x 50 mL), salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. El aceite resultante se purificó utilizando una columna de 50 g de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de 0% a 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (313 mg, 29%). LC-MS 94%, m/z=430,2, 1H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ 7,41 – 7,16 (m, 8H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28, (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de 3-[bencil(metil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(trifluorometil)benzamida



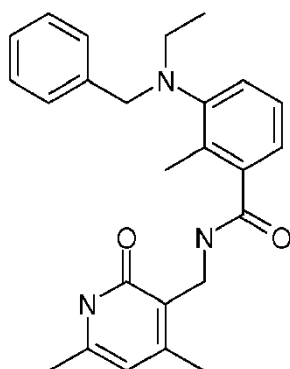
A una disolución de 3-(bencilamino)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,23 mmol) en DCE (5 ml) se añadió ácido acético (27 µl, 0,47 mmol) seguido de paraformaldehído (7 mg, 0,23 mmol), después de lo cual la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0,35 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se llevó a cabo un tratamiento ulterior con acetaldehído (35 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg) y AcOH (100 ml). Después de 24 h adicionales, se añadieron acetaldehído (445 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg) adicionales y la reacción se agitó durante 3 h más. A continuación, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se neutralizó mediante la adición en porciones de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y después las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron. El producto se purificó mediante FCC sobre una Isolute de 5 g, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (24 mg, 22%). LC-MS 95%, 4,12min (7 minutos método LC-MS), m/z=444,2, 1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 11,10 (br. s, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 5H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Compuesto 333: 3-[bencil(etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(trifluorometil)benzamida



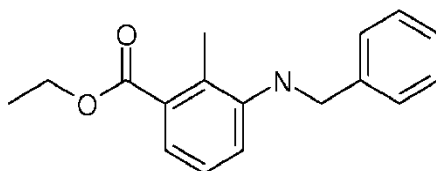
A una disolución de 3-(bencilamino)-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-(trifluorometil)benzamida (198 mg, 0,46 mmol) en DCE (5 mL) se añadió ácido acético (80 μ l, 1,38 mmol), seguido de acetaldehído (129 μ l, 2,31 mmol), después de lo cual la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (490 mg, 2,31 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Otros tratamientos adicionales 4 x1 30 μ l con acetaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio 4 x 0,5 g se realizaron durante 3 días hasta completar la reacción. Luego se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se neutralizó mediante la adición en porciones de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), a continuación, las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron. El producto se purificó mediante FCC sobre Isolute de 5 g, eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM, seguido de purificación vía RP-HPLC para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino (76 mg, 34%). LC-MS 100%, $m/z=458,3$, $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ 11,70 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 5H), 7,24 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,96 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Compuesto 334: 3-[bencil(etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida



15

Etapa 1: Síntesis de 3-(bencilamino)-2-metilbenzoato etilo

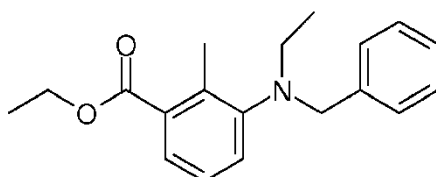


20

25

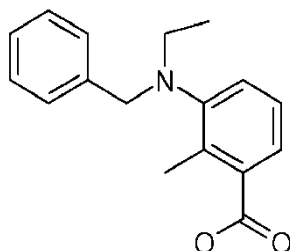
A una disolución agitada de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 5,58 mmol) en DCE (20 ml) se añadió benzaldehído (569 μ l, 5,58 mmol) seguido de ácido acético (0,64 ml, 11,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,77 g, 8,37 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió agua destilada (20 ml) y se añadió NaHCO_3 hasta que la fase acuosa era de pH 7 y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml), los compuestos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,52 g, 96%) que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS 95%, $m/z=270,0$, $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 6,73 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,36 (q, $J = 14,3, 5,3$ Hz, 2H), 4,08 (br. s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (t, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 3-[bencil(etil)amino]-2-metilbenzoato de etilo



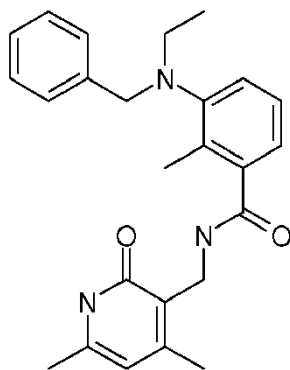
5 A una disolución agitada de 3-(bencilamino)-2-metilbenzoato de etilo (396 mg, 1,47 mmol) en DCE (10 ml) se añadió acetaldehído (164 μ l, 2,94 mmol) seguido de ácido acético (0,17 ml, 2,94 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,62 g, 2,94 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. Se añadió agua destilada (30 mL) y se añadió NaHCO₃ sólido a continuación, hasta que la fase acuosa era de pH 7, las fases se separaron, la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml), los compuestos orgánicos reunidos se lavaron entonces con salmuera (50 ml), se secaron utilizando Na₂SO₄, filtraron y evaporaron. Después, el residuo resultante se purificó utilizando una columna de 25 g de sílice Isolute eluyendo con un gradiente de 0% a 5% de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (372 mg, 81%).
 10 LC-MS 94%, m/z= 298,1, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,08 (m, 8H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: Síntesis de ácido 3-[bencil(etil)amino]-2-metilbenzoico

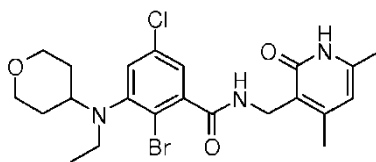


15 A una disolución agitada de 3-[bencil(etil)amino]-2-metilbenzoato de etilo (370 mg, 1,24 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) se añadió NaOH 2 M (3,11 ml, 6,22 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se separó *en vacio*, después de lo cual la disolución acuosa se ajustó a pH 1 utilizando HCl 1M. El producto se extrajo en DCM (3 x 50 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄ concentrado y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (296 mg, 80%) que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. . LC-MS 91%, m/z=270,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 4H), 7,23 (dt, J = 15,4, 6,9 Hz, 3H), 4,12 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,04 – 2,94 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

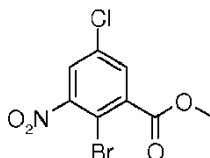
Etapa 4: Síntesis de 3-[bencil(etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida



25 A una disolución agitada de ácido (3-[bencil(etil)amino]-2-metilbenzoico (91% de pureza, 296 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (440 μ l, 2,5 mmol) y HATU (570 mg, 1,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, tiempo después del cual se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 222 mg, 1,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió a continuación sobre 150 ml de agua y se agitó durante 20 min, el producto se filtró, se secó al aire bajo vacío y después se purificó utilizando RP-HPLC. El sólido resultante se trituró con dietiléter y se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (86 mg, 21%). LC-MS 99%, m/z=404,3, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 12,04 (s, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 4H), 7,21 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 3H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,92 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto 191: 2-bromo-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-5-cloro-3-nitrobenzoato de metilo

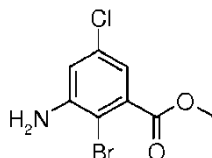


5

Una disolución de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (10 g, 40 mmol) en H₂SO₄ concentrado (48 mL, 910 mmol) se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo al aire. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (3,35 mL, 52 mmol) y H₂SO₄ concentrado (3,4 mL, 64 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción amarilla se agitó a 0°C durante 1,5 horas antes de ser vertida sobre hielo. Se añadió EtOAc (150 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua desionizada (3 x 50 mL) seguido de salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 12,0 g (60%) del material compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó al dejarlo en reposo. Este material contenía 40% del isómero 6-nitro. Este material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS 91%, m/z = sin ionización, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,86 (1 H, d, J=2,52 Hz), 7,77 (1 H, d, J=2,52 Hz), 3,99 (3 H, s).

10

15 Etapa 2: Síntesis de 3-amino-2-bromo-5-clorobenzoato de metilo

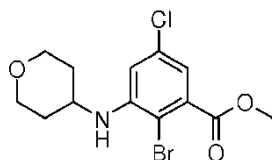


A una disolución de 2-bromo-5-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (4,0 g, 14 mmol) en metanol (130 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (7,13 g, 136 mmol) seguido de agua desionizada (65 mL). La mezcla se calentó a 70°C al aire antes de la adición de hierro (4,55 g, 81,5 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 3 horas, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con MeOH (65 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ saturado (50 mL) y EtOAc (100 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (ac) (3 x 50 mL) antes de secar sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de 50 g de sílice Isolute, gradiente de eluyentes; 95: 5 heptano: EtOAc a 7: 3 heptano: EtOAc) para dar 1,92 g (48%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC-MS 92%, m/z=268,8/265,8/267,6, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,08 (1 H, d, J=2,36 Hz), 6,86 (1 H, d, J=2,36 Hz), 4,34 – 4,49 (2 H, m), 3,93 (3 H, s).

20

25

Etapa 3: Síntesis de 2-bromo-5-cloro-3-(oxan-4-ilamino)benzoato de metilo

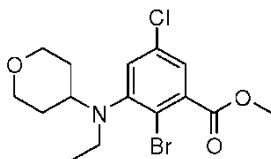


A una disolución de 3-amino-2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (1,0 g, 3,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (0,7 mL, 7,6 mmol) seguido de ácido acético (1,3 mL, 23

30

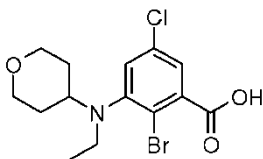
mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,4 g, 11 mmol) a temperatura ambiente. Después de 21 h, se añadió oxan-4-ona adicional (0,7 ml, 7,6 mmol) a la mezcla de reacción, con agitación, durante 10 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (2,4 g, 11 mmol). Después de agitar durante 20 h, se añadió agua desionizada (30 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 25 g Isolute, gradiente de eluyentes; 9: 1 heptano: EtOAc a 8: 2 heptano: EtOAc) para dar 903 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS 92%, 2,11 min (3 minutos método LC-MS), m/z=348,2/350,2/351,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,94 – 7,07 (1 H, m), 6,70 (1 H, d, J=2,36 Hz), 4,72 (1 H, d, J=7,57 Hz), 3,96 – 4,15 (2 H, m), 3,87 – 3,96 (3 H, m), 3,40 – 3,67 (3 H, m), 2,05 (2 H, d, J=13,08 Hz), 1,49 – 1,69 (2 H, m).

Etapa 4: Síntesis de 2-bromo-5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



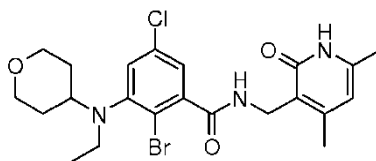
A una disolución de 2-bromo-5-cloro-3-(oxan-4-ilamino)benzoato de metilo (300 mg, 0,86 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió acetaldehído (96 µl, 1,7 mmol) seguido de ácido acético (0,3 ml, 5,16 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,55 g, 2,6 mmol) a temperatura ambiente con el monitoreo de la reacción por LCMS. Después de 22 h, se añadió más acetaldehído (96 µl, 1,7 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,55 g, 2,6 mmol). Después de 3 días, la mezcla de reacción se diluyó con 1,2-dicloroetano (5 ml). Se añadió acetaldehído (962 µl, 17,2 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,82 g, 8,6 mmol). Después de 15 h, se añadió más acetaldehído (960 µl, 17,2 mmol) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,82 g, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante otras 22 horas antes de añadir agua desionizada (25 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Se añadió EtOAc (25 ml) y se separaron las fases. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 8: 2 heptano: EtOAc) para dar 122 mg (38%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC-MS 85%, m/z=376,3/378,2/379,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,31 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 3,98 (dd, J= 8,7, 5,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,35 (td, J = 11,6, 5,5 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,75 (td, J = 10,1, 8,8, 3,9 Hz, 4H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 5: Síntesis de ácido 2-bromo-5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico



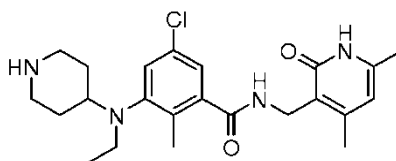
A una disolución de 2-bromo-5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (122 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió NaOH 4M (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6 M y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 109 mg (93%, 83% rendimiento corregido) de ácido 2-bromo-5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico en forma de una espuma de color amarillo pálido. LC-MS 89%, m/z=361,9/364,2/365,8, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,49 – 3,27 (m, 2H), 3,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (dd, J = 7,4, 3,4 Hz, 4H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

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

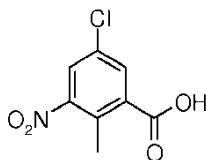


5 A una disolución de ácido 2-bromo-5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico (109 mg, 0,3 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió PyBOP (187 mg, 0,36 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (78 μ l, 0,45 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 56 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (30 ml) a la mezcla de reacción y ésta se lavó a continuación con agua desionizada (2 x 10 ml) seguido de NaHCO₃ (ac.) saturada (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por FCC (cartucho de sílice de 5 g Isolute, gradiente de eluyentes; 100% DCM a 98: 2 DCM: MeOH). La muestra se secó en una estufa de vacío durante 18 horas para dar 103 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS 94%, m/z=496,0/498,0/500,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 11,00 (s, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,42 – 3,26 (m, 2H), 3,28 – 3,12 (m, 1H), 3,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,72 (td, J = 8,5, 3,8 Hz, 4H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

15 **Compuesto 102: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(piperidin-4-il)amino]-2-metilbenzamida**

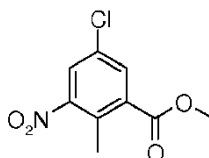


Etapa 1: Síntesis de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



20 Una disolución de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (9,9 g, 58 mmol) en H₂SO₄ concentrado (70 ml, 1310 mmol) se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (4,9 ml, 75 mmol) y H₂SO₄ concentrado (5,0 ml, 94 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -5°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 2 horas antes de verterla sobre hielo (150 g) y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml) antes de secar sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 11,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS 57%, m/z=214,0/216,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 10,37 (1 H, br. s.), 8,19 (1 H, d, J=2,21 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2,21 Hz), 2,67 (2 H, s).

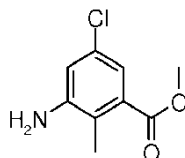
Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



30 A una disolución de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (1,17 g, 5,43 mmol) en DMF (11 ml) a temperatura ambiente y nitrógeno, se añadió Na₂CO₃ (862 mg, 8,14 mmol) seguido de yodometano (0,51 ml, 8,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas antes de ser diluida con agua desionizada (30

ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) saturado (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 95: 5 heptano: EtOAc) para dar 900 del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,00 (1 H, d, J=2,21 Hz), 7,86 (1 H, d, J=2,21 Hz), 3,96 (3 H, s), 2,60 (3 H, s).

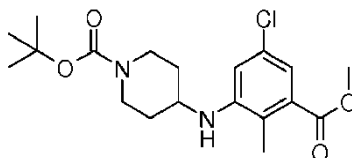
Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (9,19 g, 40 mmol) en metanol (200 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (21 g, 400 mmol) seguido de agua desionizada (100 ml). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (13,4 g, 240 mmol). La reacción se volvió de un color oscuro a lo largo de 2,5 horas y se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través gel de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con MeOH (100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua desionizada (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 7,6 g del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color naranja que solidificó después de reposo. Este material se utilizó sin purificación adicional.

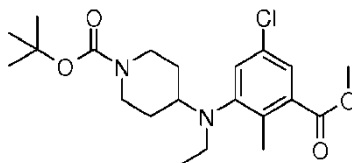
LC-MS 63%, m / z = 200,3 / 202,0, OJO RMN LC-MS 63%, m/z=200,3/202,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,20 (1 H, d, J=2,21 Hz), 6,80 (1 H, d, J=2,05 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,74 – 3,87 (2 H, m), 2,30 (3 H, s).

Etapa 4: Síntesis de 4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



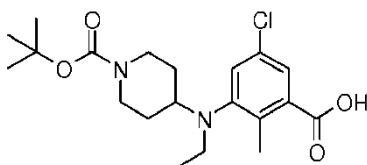
A una disolución de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (100 mg, 0,50 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (200 mg, 1,0 mmol) seguido de ácido acético (0,17 ml, 3,0 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,32 g, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 20 horas bajo nitrógeno. Se añadió agua desionizada (5 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 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 (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 7: 3 heptano: EtOAc) para dar 131 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS 98%, m/z=405,4/406,9 (M+Na), ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,10 (1 H, d, J=2,05 Hz), 6,70 (1 H, d, J=1,89 Hz), 3,98 – 4,16 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,58 – 3,72 (1 H, m), 3,37 – 3,52 (1 H, m), 2,97 (2 H, br. t, J=11,50, 11,50 Hz), 2,24 (3 H, s), 2,06 (2 H, br. d, J=10,60 Hz), 1,44 – 1,51 (9 H, m), 1,32 – 1,44 (2 H, m).

Etapa 5: Síntesis de 4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil]etilamino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



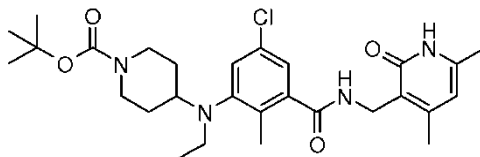
A una disolución de 4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (125 mg, 0,33 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,6 ml) a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadió acetaldehído (37 μ l, 0,65 mmol) seguido de ácido acético (0,11 ml, 1,96 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (0,21 g, 0,98 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS y después de 4,5 h se añadieron a la mezcla de reacción acetaldehído (73 μ l, 1,31 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,28 g, 1,31 mmol) adicionales. La mezcla se agitó durante otras 18 horas, después de lo cual se añadió agua desionizada (10 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 8: 2 heptano: EtOAc) para dar 131 mg (98%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro espeso. LC-MS 98%, m/z=433,5/435,1 (M+Na), ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,57 (1 H, d, J=2,21 Hz), 7,22 (1 H, d, J=2,05 Hz), 3,97 – 4,14 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,04 (2 H, q, J=6,99 Hz), 2,81 – 2,91 (1 H, m), 2,70 (2 H, br. t, J=11,50, 11,50 Hz), 2,45 (3 H, s), 1,69 – 1,80 (2 H, m), 1,47 – 1,56 (2 H, m), 1,46 (9 H, s), 0,87 (3 H, t, J=7,09 Hz).

15 Etapa 6: Síntesis de ácido 3-({1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}(etil) amino)-5-cloro-2-metilbenzoico



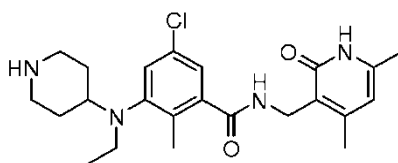
A una disolución de 4-[[5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil](etil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (131 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió LiOH (8,4 mg, 0,35 mmol) en agua desionizada (2 ml). La mezcla de reacción se agitó al aire a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió NaOH 1 M (3,19 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante otras 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 25 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 122 mg del compuesto del título en forma de un aceite naranja espeso. LC-MS 76%, m/z=397,5/399,4, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,74 (1 H, s), 7,20 – 7,35 (2 H, m), 3,92 – 4,11 (2 H, m), 2,97 – 3,13 (2 H, m), 2,81 – 2,95 (1 H, m), 2,62 – 2,79 (2 H, m), 2,53 (3 H, s), 1,75 (2 H, br. s.), 1,48 – 1,61 (2 H, m), 1,46 (9 H, s), 0,89 (3 H, t, J=6,86 Hz).

Etapa 7: Síntesis de 4-[[5-cloro-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2-metilfenil](etil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo



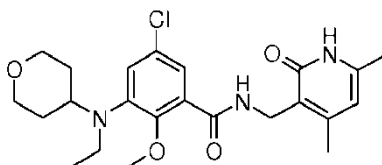
A una disolución de ácido 3-({1-[(terc.-butoxi)carbonil]piperidin-4-il}(etil) amino)-5-cloro-2-metilbenzoico (60 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió bajo nitrógeno PyBOP (94 mg, 0,18 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (40 μ l, 0,23 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 28 mg, 0,17 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se añadió EtOAc (30 ml) a la mezcla de reacción y luego esta se lavó con agua desionizada (5 ml) seguido de NaHCO₃ (ac.) 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 (cartucho de sílice de 2 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 100% EtOAc a 96:4 EtOAc:MeOH) para dar 71 mg (88%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LC-MS 97%, m/z=531,1/533,1, ¹H RMN (250 MHz, cloroformo-d) δ ppm 11,17 (1 H, br. s.), 7,11 – 7,18 (1 H, m), 7,06 (2 H, dd, J=7,46, 2,28 Hz), 5,96 (1 H, s), 4,53 (2 H, d, J=5,94 Hz), 3,93 – 4,14 (2 H, m), 2,97 – 3,08 (2 H, m), 2,78 – 2,88 (1 H, m), 2,68 (2 H, t, J=11,57 Hz), 2,39 (3 H, s), 2,26 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,71 (2 H, d, J=11,27 Hz), 1,52 (2 H, br. s.), 1,45 (9 H, s), 0,86 (3 H, t, J=6,93 Hz).

Etapa 8: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(piperidin-4-il)amino]-2-metilbenzamida

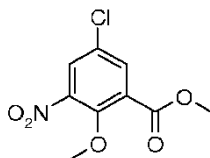


A una disolución de 4-[(5-cloro-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2-metilfenil)(etil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc.-butilo (140 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente, se añadió HCl (4 M en dioxano) (1,32 ml). Se formó una goma después de agitar durante un corto período de tiempo que a continuación se disolvió tras la adición de agua desionizada (2 ml). La reacción se agitó durante 21 h antes de ser concentrada bajo presión reducida para dar un aceite espeso. Se añadió DCM (3 ml) y se formó un sólido. Esta mezcla se concentró para dar 105 mg de un sólido amarillo que se agitó en DCM (10 ml) durante 1 hora antes de ser filtrada y se secó bajo alto vacío en una estufa de vacío durante 24 horas. A continuación, la muestra se disolvió en agua desionizada (0,2 ml) y se liofilizó para dar 86 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido beige. LC-MS 100%, m/z=431,2/433,2, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,44 (bs, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,69 (bs, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,53 – 3,34 (m, 3H), 3,28-3,08 (m, 2H), 3,01 (t, J= 11,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 – 1,96 (m, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Compuesto 192: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metoxibenzamida

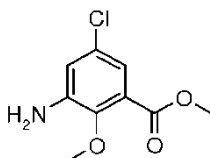


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-2-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo



A H₂SO₄ concentrado (90 ml) se añadió en porciones ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (13,2 g, 77,6 mmol) a 0°C. A continuación, una mezcla de HNO₃ conc. (10,5 g, 1740 mmol) en H₂SO₄ conc. (15 ml) se añadió gota a gota a 0°C durante un período de alrededor de 1,5 h. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vertió en agua con hielo con agitación vigorosa y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró para dar un compuesto bruto del título (13,2 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 95%, m/z=245,9/247,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,01 (1 H, d, J=2,68 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2,68 Hz), 4,01 (3 H, s), 3,97 – 3,99 (3 H, s).

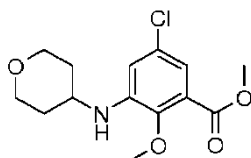
Etapa 2: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo



A una disolución de 5-cloro-2-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (1,21 g, 4,93 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio (2,59 g, 49,2 mmol) seguido de agua desionizada (25 ml). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (1,65 g, 29,6 mmol). La reacción se volvió de color oscuro a lo largo de 2 horas se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través gel de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con MeOH (50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en

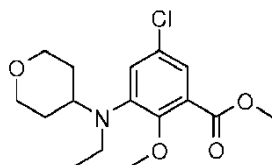
agua desionizada (25 ml) y EtOAc (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 892 mg (67%) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo viscoso. Este material se utilizó sin purificación adicional. LC-MS 89%, 1,75 min (3 minutos método LC-MS), m/z=216,3/218,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,16 (1 H, d, J=2,52 Hz), 6,87 (1 H, d, J=2,52 Hz), 4,03 (2 H, br. s.), 3,89 – 3,94 (3 H, m), 3,84 (3 H, s).

Etapas 3: Síntesis de 5-cloro-2-metoxi-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



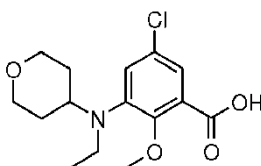
A una disolución de 3-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (440 mg, 2 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (0,38 ml, 4,0 mmol) seguido de ácido acético (0,7 ml, 12 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 6,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 23 horas se añadió agua desionizada (16 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 16 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 9: 1 heptano: EtOAc a 7: 3 heptano: EtOAc) para dar 439 mg (72%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS 97%, m/z=300,3/302,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,06 (1 H, d, J=2,52 Hz), 6,73 (1 H, d, J=2,52 Hz), 4,38 – 4,45 (1 H, m), 4,02 (2 H, dt, J=11,78, 3,49 Hz), 3,91 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,54 (2 H, td, J=11,47, 2,13 Hz), 3,40 – 3,50 (1 H, m), 2,03 (2 H, br. d, J=13,70 Hz), 1,48 – 1,55 (2 H, m).

Etapas 4: Síntesis de 5-cloro-3-[etil(oxan-4-il) amino]-2-metoxibenzoato de metilo



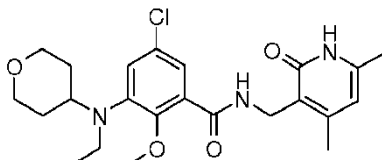
A una disolución de 5-cloro-2-metoxi-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (220 mg, 0,73 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió acetaldehído (82 µl, 1,47 mmol) seguido de ácido acético (0,25 ml, 4,4 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,47 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, se añadió a la mezcla de reacción acetaldehído (82 µl, 1,47 mmol) y se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,47 g, 2,2 mmol) adicional. La reacción se agitó durante 24 h, después de lo cual se añadió agua desionizada (10 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 95: 5 heptano: EtOAc a 7: 3 heptano: EtOAc) para dar 127 mg (53%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LC-MS 93%, m/z=328,4/330,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,35 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (tt, J = 11,6, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 3,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (qd, J = 12,2, 4,6 Hz, 2H), 1,72 – 1,59 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapas 5: Síntesis de ácido 5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metoxibenzoico



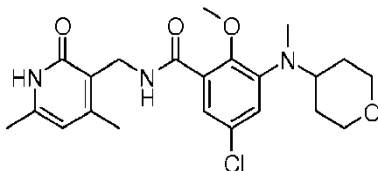
5 A una disolución de 5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metoxibenzoato de metilo (127 mg, 0,39 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH 4 M (3,87 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6 M y se extrajo con DCM (5 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 111 mg (91%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LC-MS 80%, 1,25 min (3 minutos método LC-MS), m/z=314,4/315,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,02 – 9,55 (m, 1H), 8,01 – 7,47 (m, 1H), 7,36 – 6,96 (m, 1H), 4,15 – 3,86 (m, 5H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55 – 3,12 (m, 3H), 1,95 – 1,59 (m, 4H), 1,15 – 0,88 (m, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metoxibenzamida

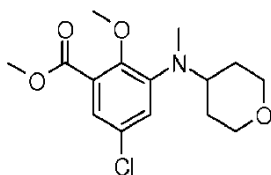


10
15
20
25 A una disolución de ácido 5-cloro-3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metoxibenzoico (111 mg, 0,35 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió PyBOP (220 mg, 0,42 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (92 µl, 0,53 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 66 mg, 0,39 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente no se observó material de partida por LCMS. Se añadió agua desionizada (20 ml) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua desionizada (3 x 5 ml) antes de ser secado al aire. El sólido se purificó adicionalmente mediante FCC (cartucho de sílice de 5 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 100% DCM a 97:3 de DCM:MeOH). La muestra se secó en una estufa de vacío durante 18 horas para dar 105 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS 98%, m/z=449,5/452,1, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 11,47 (s, 1H), 8,79 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 11,3, 3,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,35 (t, J = 11,6 Hz, 3H), 3,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,92 – 1,61 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Compuesto 212: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzamida



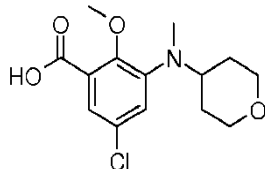
25
Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-2-metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



30
35 A una disolución de 5-cloro-2-metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1,67 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió paraformaldehído (300 mg, 10 mmol) seguido de ácido acético (0,57 ml, 10 mmol). Esta mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,12 g, 10 mmol). Después de agitar durante 64 horas se añadió agua desionizada (30 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 9: 1 heptano: EtOAc a 7: 3 heptano: EtOAc) para dar 431 mg (82%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC-MS 98%, m/z=314,0/316,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz,

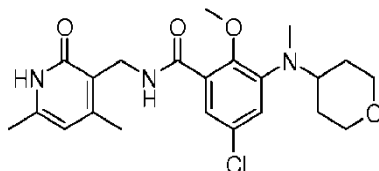
1H), 4,00 (dd, $J = 11,3, 4,3$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (ddt, $J = 11,7, 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 3,39 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,84 (qd, $J = 12,3,4,6$ Hz, 2H), 1,66 – 1,55 (m, 2H).

Etapla 2: Síntesis de ácido 5-cloro-2 metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoico



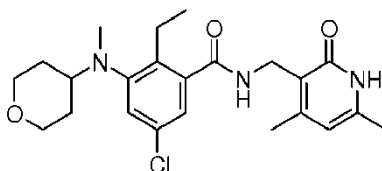
- 5 A una disolución de 5-cloro-2-metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (413 mg, 1,32 mmol) en THF (13 ml) y MeOH (2 ml) se añadió NaOH 4M (13.16 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6 M y se extrajo con DCM (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 385 mg (98%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo espeso. . LC-MS 94%, m/z=300,0/302,0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30-7,12 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,54 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,40 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,97 – 1,78 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H).

Etapla 3: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzamida

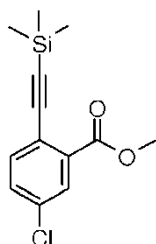


- 15 A una disolución de ácido 5-cloro-2-metoxi-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoico (200 mg, 0,67 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió HBTU (304 mg, 0,80 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (174 µl, 1,0 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 125 mg, 0,73 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente se añadió EtOAc (30 ml) a la mezcla de reacción y luego ésta se lavó con agua desionizada (5 ml) seguido de NaHCO₃ (ac.) saturada (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 (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 100% DCM a 96: 4 DCM: MeOH) para dar 182 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS 98%, m/z=434,1/436,1, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,52 (br s, 1H), 8,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,99 (dd, $J = 11,2, 3,9$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,49 (tt, $J = 11,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,36 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 2H).

Compuesto 205: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzamida

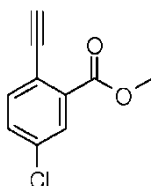


Etapla 1: Síntesis de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etil]benzoato de metilo



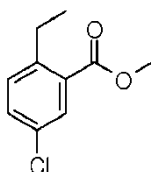
5 A una disolución de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (14,8 g, 59 mmol) en TEA (124 ml, 890 mmol) se añadió yoduro de cobre (I) (338 mg, 1,78 mmol) y trifenilfosfina (778 mg, 2,97 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Esta mezcla tenía nitrógeno hecho burbujear a través de ella durante 10 minutos antes de la adición de etinil(trimetil)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 de filtración 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 (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 85:15 heptano: EtOAc) para dar 16,2 g (102,4%) del compuesto del título en forma de un aceite naranja que solidificó tras reposo y contenía heptano residual. LC-MS 91%, 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



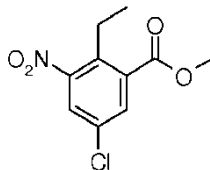
15 A una disolución de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etinil]benzoato de metilo (10 g, 37,5 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió K₂CO₃ (10,4 g, 75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de ser concentrada a presión reducida. El residuo se disolvió en agua desionizada (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 (cartucho de sílice de 50 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 95: 5 heptano: EtOAc a 9: 1 heptano: EtOAc) para dar 5,75 g (55%) del compuesto del título en forma de un aceite naranja que solidificó tras reposo. Este material contenía 30% de éster etílico y fue adecuado para uso sin purificación adicional. LC-MS 38%, 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).

25 Etapa 3: Síntesis del 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo



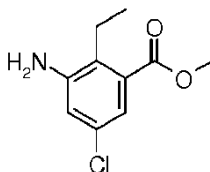
30 A una disolución de 5-cloro-2-etinilbenzoato de metilo (5,34 g, 27 mmol) en acetato de etilo (135 ml) se añadió Pd/C (10%) (50% de agua, 2,92 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite. La torta de filtración se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5,12 g (94%) del compuesto del título en forma de un aceite pardo que era adecuado para uso sin purificación adicional. LC-MS 56%, 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



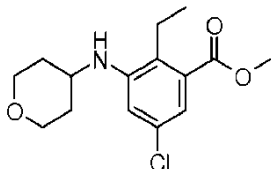
Una disolución de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (5,12 g, 25,8 mmol) en H₂SO₄ concentrado (31 ml, 587 mmol) se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (2,15 ml, 33,5 mmol) y H₂SO₄ concentrado (2,0 ml, 37,5 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -5°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agitó a -5°C durante 1 hora antes de verterla sobre hielo (500 ml) y ésta se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron 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. 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 que se añadió SOCl₂ (2,25 ml, 30,93 mmol) lentamente. Se calentó entonces la mezcla de reacción a reflujo durante 6 horas antes de ser concentrada bajo presión reducida para dar 6,18 g (98%) del compuesto del título que contenía el material en forma de un aceite naranja que era una mezcla 1: 1 de isómeros 3-nitro: 6-nitro, junto con un poco de éster etílico. El material era adecuado para uso en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

15 Etapa 5: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de etilo



A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo (6,18 g, 25,4 mmol) en metanol (250 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (13,3 g, 253 mmol) seguido de agua desionizada (125 ml). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (8,50 g, 152 mmol). La reacción se volvió de color oscuro a lo largo de 2,5 horas y se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través 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 (ac.) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (2 x 50 ml) antes de secar sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 50 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 95: 5 heptano: EtOAc a 75:25 heptano: EtOAc) para dar 2,42 g de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo bruto en forma de un aceite amarillo. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 31%, 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).

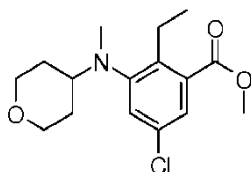
Etapa 6: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



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 bajo nitrógeno, se añadió oxan-4-ona (1,3 ml, 14 mmol) seguido de ácido acético (2,41 ml, 42 mmol). Esta disolución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (4,46 g, 21 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

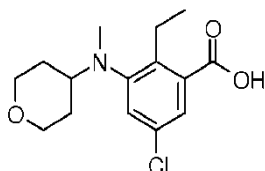
extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 50 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 95: 5 heptano: EtOAc a 8: 2 heptano: EtOAc) para dar 1,76 g de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo bruto en forma de un sólido blanco. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. . LC-MS 60%, $m/z=298,0/300,0$, ^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).

Etapa 7: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



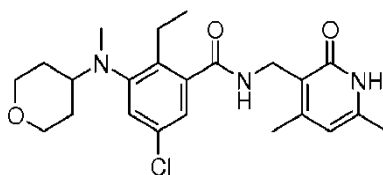
10 A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (350 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió paraformaldehído (212 mg, 7,05 mmol) seguido de ácido acético (0,4 ml, 7,05 mmol). Esta mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,49 g, 7,05 mmol). Después de agitar durante 23 horas, se añadió paraformaldehído (212 mg, 7,05 mmol) adicional a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,49 g, 7,05 mmol). Después de agitar durante 3 horas, se añadió agua desionizada (15 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 sólido y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 85:15 heptano: EtOAc) para dar 334 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El producto contiene ~ 22% de éster etílico. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. . LC-MS 56%, $m/z=312,0/314,0$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (td, $J = 11,7, 2,3$ Hz, 2H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,76 – 1,59 (m, 4H), 1,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Etapa 8: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-[metil(oxan-4-il) amino]benzoico



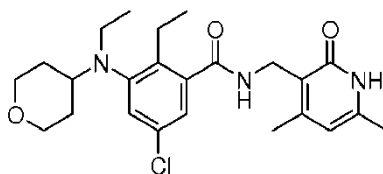
25 A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-[metil(oxan-4-il) amino]benzoato de metilo (334 mg, 1,07 mmol) en THF (11 ml) se añadió NaOH 4 M (10,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 27 horas. Se añadió MeOH (5 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante otras 21 horas a 50°C. La mezcla 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 MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 311 mg del compuesto del título en forma de un aceite naranja que tras reposo solidificó. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 79%, 2,01min (3 minutos método LC-MS), $m/z=298,0/300,0$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 1H), 4,00 (brd, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,36 (td, $J = 11,6, 2,0$ Hz, 2H), 3,11 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,78 – 1,56 (m, 4H), 1,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

35 Etapa 9: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzamida



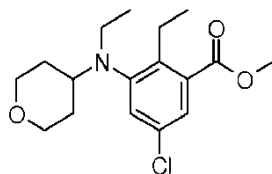
5 A una disolución de ácido 5-cloro-2-etil-3-[metil(oxan-4-il)amino]benzoico (100 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió HBTU (153 mg, 0,4 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-
 10 amina (88 μ l, 0,5 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 63 mg, 0,37 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente se añadió EtOAc (30 ml) a la mezcla de reacción y entonces ésta se lavó con agua desionizada (5 ml) seguido de NaHCO_3 (ac.) saturado (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 5 g, Isolute, gradiente de eluyentes; DCM 100 a 96%: 4 DCM: MeOH) para dar 94 mg (65%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS 95%, $m/z=432,1/434,1$, $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 11,34 (s, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,52 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,33 (td, $J = 11,4, 2,3$ Hz, 2H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 4H), 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Compuesto 206: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzamida



15

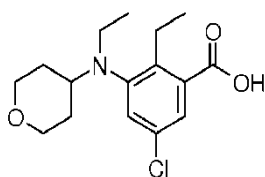
Etapla 1: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-[etil(oxan-4-il) amino]benzoato de metilo



20 A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (350 mg, 1,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añadió acetaldehído (0,66 ml, 11,8 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, 11,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 23 horas se añadió acetaldehído (0,66 ml, 11,8 mmol) a la mezcla de reacción oscura y ésta se agitó durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,49 g, 11,8 mmol). Después de agitar durante 3 horas se añadió agua desionizada (15 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (cartucho de sílice de 10 g, Isolute, gradiente de eluyentes; 99: 1 heptano: EtOAc a 85:15 heptano: EtOAc) para dar 317 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El producto contenía ~ 25% de éter éster. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 55%, $2m/z=326,0/328,0$, $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (td, $J = 11,6, 2,5$ Hz, 2H), 3,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,93 (ddd, $J = 15,1, 10,8, 4,3$ Hz, 1H), 1,76 – 1,62 (m, 4H), 1,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

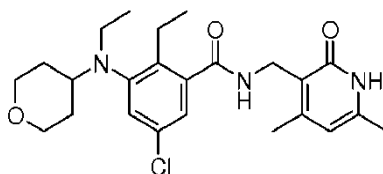
30

Etapla 2: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzamida



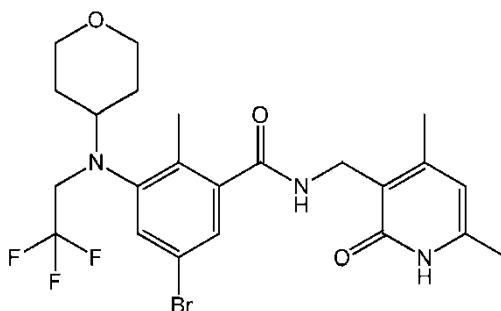
5 A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-[etil(oxan-4-il) amino] benzoato de metilo (317 mg, 0,97 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaOH 4 M (9,73 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 27 horas. Se añadió MeOH (5 ml) a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante otras 21 horas a 50°C. La mezcla 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 dar 289 mg del compuesto del título en forma de un aceite naranja que tras reposo solidificó. El material se recogió a través de la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS 79%, m/z=311,95/313,95, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 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).

Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzamida

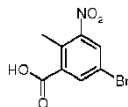


15 A una disolución de ácido 5-cloro-2-etil-3-etil(oxan-4-il)amino]benzoico (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió HBTU (146 mg, 0,38 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (84 µl, 0,48 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 60,3 mg, 0,35 mmol). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (30 ml) a la mezcla de reacción y luego ésta se lavó con agua desionizada (5 ml) seguido de NaHCO₃ (ac.) (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 (cartucho de sílice de 5 g, Isolute, gradiente de eluyentes; EtOAc al 100 a 97%: 3 EtOAc: MeOH) para dar 90 mg (63%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS 97%, m/z=446,1/448,2, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 11,93 (s, 1H), 7,14 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,30 (td, J = 11,3, 3,6 Hz, 2H), 3,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (ddd, J = 15,3, 10,0, 5,3 Hz, 1H), 2,83 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,71 – 1,63 (m, 4H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

25 **Compuesto 243: 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**

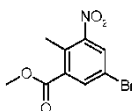


Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-nitrobenzoico



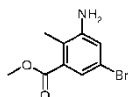
5 Una disolución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (5,0 g, 23 mmol) en H₂SO₄ concentrado (27 ml, 512 mmol) se enfrió a 5°C en un baño de acetona/hielo. Una mezcla de ácido nítrico concentrado (1,9 mL, 30 mmol) y H₂SO₄ concentrado (2,8 ml, 52 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -5°C a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción amarilla se agitó a -5°C 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. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (s, 1 H) 8,13 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H).

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



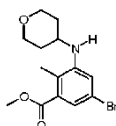
10 A una disolución de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (5,5 g, 21 mmol) en DMF (42 ml) bajo nitrógeno se añadió Na₂CO₃ (3,4 g, 32 mmol) seguido de yodometano (2,0 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua desionizada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml).
 15 Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ (ac.) (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. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,38 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 3,20 (s, 3H) 1,82(s, 3H).

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



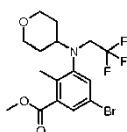
20 A una disolución de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6,3 g, 21 mmol) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de amonio (11,0 g, 210 mmol) seguido de agua desionizada (75 ml). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (7,0 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, antes de dejar que se enfriara a la temperatura ambiente y se filtró a través de gel de sílice. La almohadilla del filtro se lavó con MeOH (150 ml) y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml).
 25 Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de sílice de 50 g Isolute, EtOAc al 5-20%: heptanos) para dar el compuesto del título (3,0 g, 51%) en forma de un aceite amarillo pálido espeso. LC-MS 87%, 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, 1 H) 6,95 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,80 (br. s., 2 H) 2,29 (s, 3 H).

30 Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo



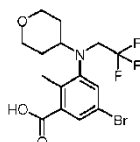
5 A una disolución de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3,0 g, 12 mmol) en 1,2-dicloroetano (48 ml) bajo nitrógeno, se añadió oxan-4-ona (2,3 ml, 25 mmol) seguido de ácido acético (4,2 ml, 74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro 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 resolución instantánea (cartucho de sílice de 50 g, Isolute, EtOAc al 10 a 30%: heptanos) para dar el compuesto del título (3,5 g 85%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 99,8m/z= 327,9, 328,9, 329,9, 330,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,24 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 4,03 (dt, J=11,82, 3,31 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,66 (br.s., 1 H) 3,56 (td, J=11,55, 1,97 Hz, 2 H) 3,47 – 3,55 (m, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,06 (d, J=13,56 Hz, 2 H) 1,47 – 1,60 (m, 2 H).

Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino(2,2,2-trifluoroetil)]benzoato de metilo



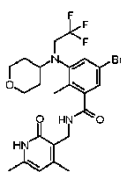
15 A una disolución de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1,5 mmol) y TFA (15 ml), se añadió NaBH₄ (1,0 g, 26 mmol) en porciones a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se calentó a 50°C durante 3 horas y se 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. Se añadió una parte alícuota adicional de NaBH₄ (200 mg) a lo largo de 15 minutos, junto con TFA (5 ml) y se continuó calentando durante otras 3 horas, antes de ser dejado 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 (ac.) (40 ml) y re-ajustó a pH 7 utilizando HCl 1 M (ac.) (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%, 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, 1 H) 4,01 (dd, J=11,51, 4,10 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,64 (d, J=5,20 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=11,82 Hz, 2 H) 2,99 (tt, J=11,43, 3,63 Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 1,80 (dd, J=12,53, 1,50 Hz, 2 H) 1,54 – 1,62 (m, 2 H).

Etapa 6: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoico



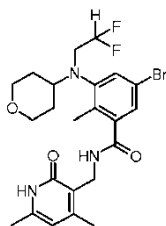
30 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo (572 mg, 1,4 mmol) en una mezcla de THF (14 ml) y MeOH (2,1 ml), se añadió NaOH 4M (ac.) (13,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El THF se separó por concentración en vacío y el residuo acuoso se acidificó a pH 4 con HCl 6 M (9,5 ml). La suspensión resultante se dejó en reposo 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 bajo alto vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título (507 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 98%, 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, 1 H) 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, J=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). OH no visible.

40 Etapa 7: Síntesis de 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

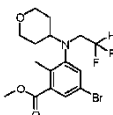


Una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo (250 mg, 0,63 mmol) en DMF seca (3,0 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se trató con HATU (288 mg, 0,76 mmol) y DIPEA (220 µl, 1,3 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 5 minutos y después 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). Se continuó la agitación 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 compuestos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL), agua (60 ml), salmuera (2 x 40 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de 10 g SNAP, Isolera, MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) y se trituró en éter (10 ml) con sonicación. 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%, m/z = 530,0, 531,0, 532,0, 533,0; ¹H RMN (500 MHz, acetona) δ 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).

Compuesto 244: 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida

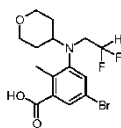


20 Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo



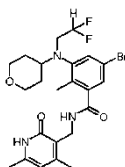
Una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1,5 mmol) en ácido difluoroacético (15 ml) se trató con tetrahidroborato de sodio (1000 mg, 26 mmol) en porciones durante 12 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 4 horas. Se dejó que 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 (ac.) (35 ml) y el pH se ajustó a 7 utilizando HCl 1 M (ac.) (20 ml). La suspensión resultante se dejó en reposo hasta que la disolución era clara 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%, 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, 1 H) 5,44 – 5,71 (m, 1 H) 4,00 (dd, J=11,51, 4,10 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 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, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 1,72 – 1,81 (m, 2 H) 1,59 – 1,67 (m, 2 H).

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico



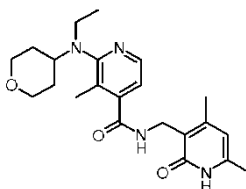
5 A una disolución agitada de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (571 mg, 1,5 mmol) en una mezcla de THF (14,6 ml) y MeOH (2,2 ml) se añadió NaOH 4 M (14,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 horas. El calor se apagó y la mezcla de reacción se agitó 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 (ac.) (10 ml) enfriando con hielo. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó en vacío para dar el compuesto del título (526 mg, 96%) en forma de un sólido beige claro. LC-MS 100%, 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, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 1,77 (d, J=10,88 Hz, 2 H) 1,56 – 1,69 (m, 2 H). OH no visible.

Etapa 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

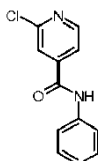


15 Una disolución agitada de ácido 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico (250 mg, 0,66 mmol) en DMF seca (3,0 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se trató con HATU (327 mg, 0,86 mmol) y DIPEA (230 µl, 1,3 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 5 minutos y después 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 25 horas adicionales. 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 (ac.) (45 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 10 g SNAP, Isolera, MeOH al 0-3%: 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%, 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).

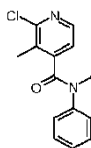
30 **Compuesto 328:** N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[etil(oxan-4-il)amino]-3-metilpiridin-4-carboxamida



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-N-fenilpiridina-4-carboxamida

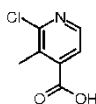


- 5 A una suspensión agitada de ácido 2-cloroisonicotínico (5,0 g, 0,03 mol) en tolueno seco (100 ml) y 4 gotas de DMF se añadió gota a gota cloruro de tionilo (7,4 ml, 0,10 mol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2,5 horas y la temperatura se aumentó gradualmente hasta 100°C durante 1,5 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas, antes de ser tratada con otro equivalente de cloruro de tionilo (2,3 ml) y se calentó a 95°C durante 40 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad en vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno seco (2 x 10 ml) para dar un aceite móvil amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 A una disolución agitada de anilina (2,9 ml, 0,03 mol) y N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (13,6 ml, 83 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió cloruro ácido preparado anteriormente, gota a gota. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente mediante la adición de una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (ac.) (100 ml) y se agitó durante 35 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 55 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (3 x 66 ml), salmuera (80 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se suspendió en dietiléter (100 ml), se sonicó brevemente y el producto se recogió por filtración. Se secó a alto vacío durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se dejó bajo vacío durante la noche para dar el compuesto del título (6,1 g, 83%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 100%, m/z = 233,0, 234,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,58 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 7,81 (br. s., 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,63 (d, J=7,41 Hz, 3 H) 7,42 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 7,19 – 7,26 (m, 1 H).
- 20 Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-N,3-dimetil-N-fenilpiridin-4-carboxamida



- 25 A una disolución agitada de 2-cloro-N-fenilpiridin-4-carboxamida (2,0 g, 8,6 mmol) en THF seco (40 ml) a -78°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota butil-litio 1,6 M en hexanos (11,8 ml, 18,9 mmol) durante 24 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 50 minutos y después se trató con yodometano (1,8 ml, 28 mmol) gota a gota durante 8 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y después se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua (20 ml), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío para dar el compuesto del título (2,2 g, 93%) en forma de un aceite pardo espeso. LC-MS 95%, m/z = 261,0, 263,0; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,03 (d, J=4,89 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,88 Hz, 2 H) 7,16 – 7,21 (m, 1 H) 7,02 (d, J=7,25 Hz, 2 H) 6,89 (d, J=4,89 Hz, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H).
- 30

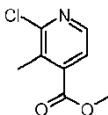
Etapa 3: Síntesis de ácido 2-cloro-3-metilpiridin-4-carboxílico



- 35 2-cloro-N,3-dimetil-N-fenilpiridin-4-carboxamida (2,2 g, 8,5 mmol) se trató con una mezcla de H₂SO₄ concentrado (23,2 ml) y agua (16,8 ml) y después se calentó a 130°C durante 46 horas. Después de lo cual, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (200 ml) y se agitó hasta que el hielo se había derretido. La mezcla se hizo alcalina (pH 8) por la adición de Na₂CO₃ sólido (50,3 g) en porciones. La suspensión se filtró y el filtrado se acidificó a pH 3 mediante la adición de HCl 6 M (ac.) (~ 1,5 ml). El sólido

resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó en vacío a 40°C durante 10 horas para dar el compuesto del título (779 mg, 54%) en forma de un sólido de color rosa. LC-MS 100%, m/z = 171,9, 173,9; ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 (d, J=4,89 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=5,04 Hz, 1H) 2,58 (s, 3H).

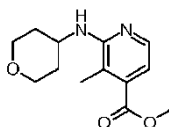
Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-3-metilpiridin-4-carboxilato de metilo



5

A una disolución agitada de ácido 2-cloro-3-metilpiridin-4-carboxílico (780 mg, 4,5 mmol) en DMF anhidra (5,0 ml), se añadió carbonato de potasio (1,25 g, 9,1 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,42 ml, 6,8 mmol) gota a gota. Se añadieron otros 4 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18,5 horas. El disolvente se separó en vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 30 ml), salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 10 g SNAP, Isolera, acetato de etilo al 0-6%:heptanos) para dar el compuesto del título (591 mg, 59%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS 84%, m/z = 185,9, 187,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,33 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H).

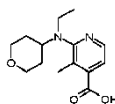
15 Etapa 5: Síntesis de 3-metil-2-[(oxan-4-il)amino]piridina-4-carboxilato de metilo



Una suspensión purgada con nitrógeno de Pd(OAc)₂ (77 mg, 0,34 mmol) y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (430 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) se calentó a 40°C durante 1 hora. Se añadieron a continuación, oxan-4-amina (237 µl, 2,3 mmol), una disolución de 2-cloro-3-metilpiridin-4-carboxilato de metilo (213 mg, 1,2 mmol) en dioxano desgasificado (2 ml) y Cs₂CO₃ (562 mg, 1,7 mmol) y la suspensión de color rojo se calentó a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (cartucho de SNAP de 25 g, Isolera, acetato de etilo al 0-28%: heptanos) seguido de HPLC-prep. (MeCN/agua) para dar el compuesto del título (112 mg, 39%) en forma de un sólido cristalino blanco. LC-MS 100%, m/z = 251,0; ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,91 (d, J=5,20 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=5,36 Hz, 1 H) 4,07 – 4,17 (m, 1 H) 3,98 (dd, J=12,06, 1,81 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,55 (td, J=11,78, 1,66 Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 1,97 (dd, J=12,69, 1,97 Hz, 2 H) 1,62 (qd, J=12,03, 4,41 Hz, 2 H). NH no observado.

25

Etapa 6: Síntesis de ácido 2-[etil(oxan-4-il)amino]-3-metilpiridin-4-carboxílico



30

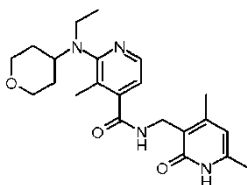
Una disolución de 3-metil-2-[(oxan-4-il)amino]piridin-4-carboxilato de metilo (67 mg, 0,27 mmol), en DMF seca (1,0 ml) se añadió a una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 16 mg, 0,4 mmol) en DMF (0,3 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, la reacción se trató con yodoetano (16 µl, 0,20 mmol) y se agitó durante 30 minutos, y después se trató de nuevo con yodoetano (16 µl, 0,20 mmol) y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (16 mg, 0,4 mmol) en DMF (0,3 ml) a 0°C. Una vez completada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes del tratamiento con yodoetano (2 x 16 µl, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se añadió hidruro de sodio (16 mg, 0,4 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 45

35

minutos antes de tratar con yodoetano (2 x 16 μ l, 0,40 mmol) y se agitó durante 15 minutos antes de añadir bajo nitrógeno a una disolución de HCl 4M/dioxano (5,0 ml) con enfriamiento.

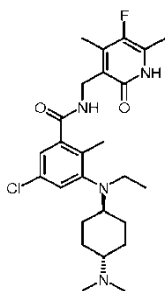
5 Después, la mezcla de reacción se concentró en vacío a 40°C, se trató con NaOH 1 M (ac.) (5 ml) y se basificó por la adición de 10 gránulos de NaOH a pH 12 con refrigeración. El pH se ajustó de nuevo a pH 10 mediante la adición de HCl 6M. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 por la adición de HCl 1 M (80 gotas). La disolución resultante se extrajo con CHCl₃/IPA (1: 1) (6 x 10 ml). Los extractos reunidos se concentraron en vacío para dar el compuesto del título bruto (207 mg) en forma de un aceite amarillo. LC-MS 100%, m/z = 265,1. Este material se utilizó directamente en la reacción de acoplamiento como se describe a continuación.

10 Etapa 7: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-[etil(oxan-4-il)amino]-3-metilpiridin-4-carboxamida

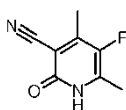


15 Una disolución agitada de ácido 2-[etil(oxan-4-il) amino]-3-metilpiridin-4-carboxílico (20 mg, 0,08 mmol) en DMF seca (1,0 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se trató con HATU (37 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (26 μ l, 0,15 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 15 mg, 0,09 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se volvió a tratar con HATU (120 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (84 μ l, 0,48 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 49 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y luego se sacó del baño de hielo, se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 10 g de SNAP, Isolera, MeOH al 0.40%: CH₂Cl₂ y MeOH al 0-25% (que contiene NH₄OH al 10%): CH₂Cl₂) para dar 6,7 mg (22% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. LC-MS 100%, m/z = 399,1; ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,32 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 10,3, 3,5 Hz, 2H), 3,21 (dt, J = 13,6, 4,6 Hz, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,62 (dt, J = 21,1, 6,6 Hz, 4H), 0,80 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

30 **Compuesto 356: 5-cloro-3-{etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-N-[(5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida**

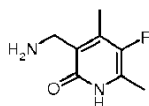


Etapa 1: Síntesis de 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



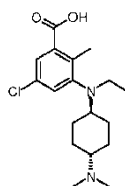
- 5 A una disolución agitada de 2-cianoacetamida (689 mg, 8,2 mmol) en EtOH anhidro (7,0 ml) a 75°C se añadió 3-fluoropentan-2,4-diona (880 mg, 7,5 mmol), seguido de piperidina (96 µl, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente antes de ser almacenada en el refrigerador durante 4 días. El sólido de color beige se recogió por filtración y se lavó con EtOH frío (4 x 0,4 ml) hasta que el filtrado se volvió claro. El sólido beige 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 beige. LC-MS 97%, m/z = 166,9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 13,67 (br. s., 1 H) 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



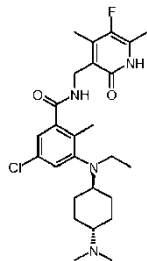
- 10 Una disolución de 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo 0,05 M (731 mg, 4,4 mmol) en NH₃/MeOH 1,75 M (87 ml) se pasó a través del refrigerador de flujo H-Cube a 80°C y 50 bares a un caudal de 1 ml/min. La disolución resultante se concentró en vacío. El sólido resultante se dividió en 2 lotes y 350 mg del producto bruto se purificaron por cromatografía en columna (cartucho de 25 g de 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 de color blanco y una mezcla 1: 1 de producto: material de partida. LC-MS (ELS) 100%, 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).
- 15

Etapa 3: Síntesis de ácido 5-cloro-3-{etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-2-metilbenzoico



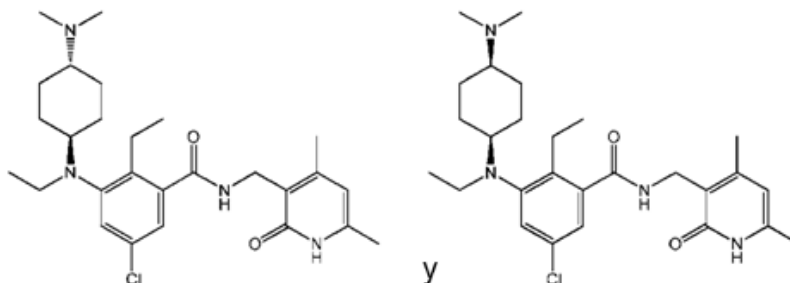
- 20 A una disolución agitada de 5-cloro-3-{etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 2,8 mmol) en THF (21 ml) se añadió una disolución de NaOH 4 M (ac.) (21.3 ml, 85.0 mmol), seguido de MeOH (8,0 ml). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 16,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos se eliminaron en vacío y la fase acuosa restante se trató con una disolución de HCl 6 M (ac.) (14 ml) para ajustar el pH a 7 y luego HCl 0,1 M (ac.) (24 ml) para ajustar el pH a 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). El extracto acuoso se extrajo adicionalmente con una mezcla de CHCl₃:IPA (1: 1) (3 x 30 ml). Los extractos reunidos de CHCl₃:IPA se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentró en vacío y después se secó a fondo en la línea de alto vacío. El sólido resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 20 ml). CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió a la muestra, se concentró en vacío y se secó adicionalmente en la línea de alto vacío durante varias horas. Esto dio el compuesto del título (831 mg, 88%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 92m/z = 339,0, 341,0; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,21 (s, 1 H) 7,69 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,22 – 7,26 (m, 1 H) 2,99 – 3,11 (m, 3H) 2,69 – 2,79 (m, 7 H) 2,47 (s, 3 H) 2,28 (d, J=11,98 Hz, 2 H) 2,05 (d, J=13,08 Hz, 2 H) 1,35 – 1,65 (m, 4 H) 0,88 (t, J=7,01 Hz, 3 H).
- 25
- 30

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-3-{etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-N-[(5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida

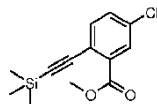


A una disolución agitada de ácido 5-cloro-3-{etil[(1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino}-2-metilbenzoico (100 mg, 0,27 mmol) en DMF anhidro (2,0 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se trató con HATU (121 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (93 μ l, 0,53 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (50%, 99 mg, 0,29 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (ac.) (30 ml), agua (2 x 25 ml), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna resolución instantánea (cartucho de 10 g SNAP, Isolera, MeOH al 0-29%: CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (68 mg, 52%) en forma de un sólido beige. LC-MS 99%, m/z = 491,1, 493,1; ¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (tt, J = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 10H), 2,24 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (dd, J = 27,7, 12,2 Hz, 4H), 1,44 (q, J = 12,3, 11,1 Hz, 2H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Se asumió que un protón coincidía con un pico de disolvente.

Compuesto 347: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino)benzamida y **Compuesto 348:** 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1*s*,4*s*)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino)benzamida

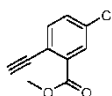


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil) etinil]benzoato de metilo



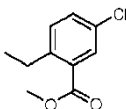
A una disolución agitada de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (14,8 g, 59 mmol) en trietilamina (124 ml, 890 mmol) se añadió yoduro de cobre (339 mg, 1,8 mmol) y trifetilfosfina (778 mg, 3,0 mmol) a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Esta mezcla se purgó con nitrógeno antes de la adición de etinil(trimetil)silano (12,5 ml, 89 mmol) y Pd(OAc)₂ (266 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en agua desionizada (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se filtró a través de celite. La torta de filtración se lavó con EtOAc (50 ml) antes 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 en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de 10 g de sílice Isolute, EtOAc al 1-15%: Heptanos) para dar el compuesto del título (16,2 g, 93%) en forma de un sólido de color naranja. LC-MS 91%, m/z = 267,4, 268,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,90 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J=8,28, 2,29 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 0,28 (s, 9H).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo



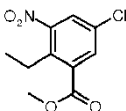
Una suspensión de carbonato de potasio (5,0 g, 36 mmol) en metanol (20 ml) se agitó bajo nitrógeno, mientras se añade una disolución de metil 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etnil]benzoato de etilo (4,8 g, 18,0 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con metanol. El filtrado se concentró en vacío y luego se re-disolvió en metanol (50 ml) y se trató cuidadosamente con cloruro de acetilo (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró en vacío. Se añadió TBME (50 ml) al residuo y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (40 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con TBME (3 x 40 ml). Los compuestos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de 50 g Isolute, TBME al 0-10%: heptanos) para dar el compuesto del título (1,2 g, 33%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 93%, m/z = 194,9, 196,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,44 (s, 1 H).

15 Etapa 3: Síntesis 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo



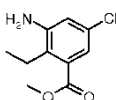
A una disolución de 5-cloro-2-etnilbenzoato de metilo (1,13 g, 5,8 mmol) en TBME (50 ml) se añadió Pd/C (al 10%) (50% de agua, 0,61 g, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 130 minutos. La mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtración se lavó con TBME. El filtrado se concentró en vacío para dar el compuesto del título (1,08 g, 74%) en forma de un aceite de color marrón pálido. LC-MS 79%, m/z = 198,9 / 200,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,85 (s, 1 H) 7,40 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 2,95 (q, J=7,46 Hz, 2 H) 1,22 (t, J=7,49 Hz, 3 H).

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo



Una disolución de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (1,08 g, 5,4 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (7,0 ml) se enfrió a -5°C en un baño de acetona/hielo. Se añadió una mezcla de ácido nítrico al 70% (0,45 ml, 7,1 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a -5°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción de color amarillo pálido resultante se agitó a -5°C durante 1 hora antes de verterla sobre hielo (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua desionizada (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El aceite resultante se añadió a una disolución que contiene metanol (25 ml) y cloruro de tionilo (0,75 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo suave durante 6 horas, antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar en vacío para dar el compuesto del título (1,2 g) como un aceite naranja que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

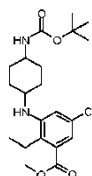
Etapa 5: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo



35

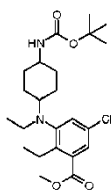
A una disolución de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo (1,2 g, 5,0 mmol) en metanol (50 ml) y agua desionizada (25 ml), se añadió cloruro de amonio (2,6 g, 50 mmol). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (1,7 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3,5 horas, se filtró en caliente a través de celite y la almohadilla del filtro se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró en vacío y el residuo acuoso se disolvió en una disolución saturada de NaHCO₃ (ac.) (50 ml) y EtOAc (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (2 x 65 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cartucho de 25 g SNAP, Isolera, acetato de etilo al 0-11%/heptanos) para dar el compuesto del título (372 mg, 33%) en forma de un aceite amarillo. LC-MS 94%, m/z = 213,9, 215,9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) d ppm 7,18 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,85 (d, J=2,52 Hz, 2 H) 2,75 (q, J=7,57Hz, 2 H) 1,21 (t, J=7,49 Hz, 3 H).

Etapas 6: Síntesis de 3-[(4-[(terc.-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil]amino]-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (365 mg, 1,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) bajo nitrógeno, se añadió (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (364 mg, 1,7 mmol) seguido de ácido acético (587 µl, 10,3 mmol). La disolución se agitó durante 10 minutos antes de la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (1,09 g, 5,1 mmol) durante 1 hora. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, antes de tratar con (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (364 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,09 g, 5,1 mmol) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 26 horas antes de la adición de agua desionizada (40 ml). La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido (2,95 g) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (35 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (cartucho de 25 g de SNAP, Isolera, EtOAc al 0-18%/heptanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (623 mg, 85%) como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS 46,1%, 2,61 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 411,1, 413,1 y 50,2%, 2,66 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 411,1, 413,1; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) d ppm 7,05 (dd, J=7,09, 2,05 Hz, 1 H) 6,68 (t, J=2,36 Hz, 1 H) 4,36 – 4,63 (m, 1 H) 3,88 (d, J=3,31 Hz, 3 H) 3,62 – 3,78 (m, 1 H) 3,49 (br. s., 1 H) 3,23 (br. s., 1 H) 2,63 – 2,76 (m, 2 H) 2,07 – 2,18 (m, 2 H) 1,77 – 1,89 (m, 2 H) 1,69 (br. s., 1 H) 1,46 (s, 9 H) 1,27 (m, 3 H) 1,13 – 1,24 (m, 3 H).

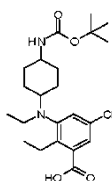
Etapas 7: Síntesis de 3-[(4-[(terc.-butoxi) carbonil]amino)ciclohexil](etil)amino]-5-cloro-2-benzoato de etilo



A una disolución agitada de 3-[(4-[(terc.-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil]amino]-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (200 mg, 0,49 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (5 ml) se añadió acetaldehído (54 µl, 1,0 mmol), seguido de ácido acético (167 µl, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (309 mg, 1,5 mmol) durante 2 horas y la reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se trató con acetaldehído (54 µl, 1,0 mmol), se agitó durante 1 hora y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (309 mg, 1,5 mmol) en porciones durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante otras 22 horas y después se trató con acetaldehído (136 µl, 2,4 mmol) y se agitó durante 1 hora, seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (516 mg, 2,4 mmol) durante 1,5 horas y se agitó durante 22 horas. La mezcla de reacción se trató con acetaldehído (109 µl, 2,0 mmol) y se agitó durante 1,5 horas antes de añadir triacetoxiborohidruro de sodio (413 mg, 2,0 mmol) junto con dicloroetano (5,0 ml) para ayudar a la agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 19 horas antes de la adición de acetaldehído (82 µl, 1,5 mmol), se agitó durante 1,5 horas, seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (309 mg, 1,5

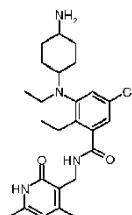
mmol) durante 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante otras 70 horas antes de ser diluida con agua (20 ml) y el pH se ajustó a 8 mediante la adición gradual de NaHCO₃ sólido (2,53 g). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de 10 g SNAP, Isolera, EtOAc al 0-30%/heptanos) para dar el compuesto del título (163 mg, 73%) en forma de un aceite de color amarillo y una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS 100%, 5,83 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 439,2, 441,2; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,45 – 7,55 (m, 1 H) 7,22 (dd, J=4,33, 2,13 Hz, 1 H) 4,25 – 4,67 (m, 1 H) 3,90 (d, J=2,21 Hz, 3 H) 3,29 – 3,76 (m, 1 H) 2,95 – 3,11 (m, 4 H) 2,58 – 2,96 (m, 1 H) 1,62 – 2,03 (m, 4 H) 1,38 – 1,53 (m, 11 H) 1,01 – 1,14 (m, 4 H) 0,81 – 0,94 (m, 4 H).

10 Etapa 8: Síntesis de ácido 3-[(4-[(terc.-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil](etil)amino]-5-cloro-2-etilbenzoico



A una disolución agitada de 3-[(4-[(terc.-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil](etil)amino]-5-cloro-2-benzoato de metilo (156 mg, 0,36 mmol) en THF (4,0 ml) y MeOH (0,29 ml) se añadió una disolución de NaOH 4 M (ac.) (2,7 ml, 10,7 mmol). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 4 M (ac.) (0,5 ml, 2,0 mmol) y la agitación se continuó a 50°C durante 32 horas. Se retiró el calor y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla de reacción se trató con NaOH 4 M (ac.) (1,0 ml, 4,0 mmol) y se calentó de nuevo hasta 50°C durante 24 horas. Los disolventes orgánicos se separaron en vacío y la fase acuosa se trató con una disolución de ácido cítrico 0,5 M (20 ml) para ajustar el pH a 4/5. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MSO₄), se filtraron y concentraron en vacío y después se secaron adicionalmente en la línea de alto vacío durante 4 horas para dar el compuesto del título (142 mg, 92%) en forma de un sólido blanco y una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS 98%, 5,49 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 425,1, 427,1. La ¹H RMN muestra una mezcla de isómeros cis/trans.

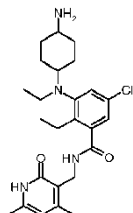
25 Etapa 9: Síntesis de N-{4-[(5-cloro-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2-etilfenil}(etil)amino)ciclohexil}carbamato de terc.-butilo



Una disolución agitada de ácido 3-[(4-[(terc.-butoxi)carbonil]amino)ciclohexil](etil)amino]-5-cloro-2-etilbenzoico (139 mg, 0,33 mmol) en DMF anhidra (2,0 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se trató con HATU (149 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (114 µl, 0,65 mmol). La disolución resultante se agitó durante 10 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 61 mg, 0,36 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 98,5 horas. La mezcla de reacción se trató con HATU (37 mg, 0,1 mmol), se agitó durante 1 hora y luego 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 11 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas adicionales y después se repartió entre agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (ac.) (40 ml), agua (20 ml), salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (cartucho de 10 g SNAP, Isolera, MeOH al 0-13%/CH₂Cl₂ y se trituró a partir de éter/heptano (2,0 ml) con sonicación y se decantaron las aguas madre. El sólido restante se secó a

alto vacío para dar el compuesto del título (101 mg, 52%) en forma de un sólido beige. LC-MS 93%, 4,54 min (7 minutos método LC-MS), $m/z = 559,2, 561,2$. La ^1H RMN muestra una mezcla de isómeros cis/trans.

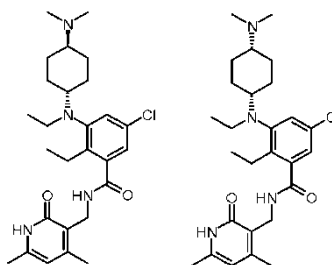
Etapa 10: Síntesis de 3-[(4-aminociclohexil)(etil)amino]-5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etilbenzamida



5

A una disolución agitada de N-{4-[(5-cloro-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]carbamoil]-2-etilfenil}(etil)amino)ciclohexil}carbamato de terc.-butilo (100 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se basificó con una disolución saturada de NaHCO_3 (ac.) (10 ml) hasta que el pH fue 8. El residuo acuoso se extrajo con MeOH al 20%/ CH_2Cl_2 (4 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MSO_4), se filtraron y se concentraron en vacío para dar el compuesto del título (108 mg, 113%) en forma de un sólido amarillo. LC-MS 48%, 2,88 min (7 minutos método LC-MS), $m/z = 459,1$ y 39%, 2,96 min (7 minutos método LC-MS), $m/z = 459,1$. La ^1H RMN muestra una mezcla de isómeros cis/trans.

15 Etapa 11: Síntesis de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino)benzamida y 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino)benzamida



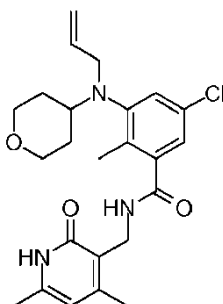
Una disolución agitada de 3-[(4-aminociclohexil)(etil)amino]-5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etilbenzamida (80 mg, 0,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 ml), se trató con ácido acético (60 μl , 1,0 mmol) y paraformaldehído (31 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos bajo nitrógeno antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (222 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16,5 horas antes de la adición de paraformaldehído (16 mg, 0,52 mmol) y la agitación se continuó durante 1 hora antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y después se trató con paraformaldehído (10 mg, 0,35 mmol), se agitó durante 10 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0,35 mmol) y 1,2-dicloroetano (1,0 ml) y se agitó durante otras 89 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se basificó a pH 8 mediante la adición de NaHCO_3 sólido (1,45 g). Se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (MeCN / agua + hidróxido de amonio al 0,2%) para dar isómero trans puro, el compuesto del título 347: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino) benzamida (22 mg, 26%) en forma de un sólido blanco, y el isómero cis puro del compuesto del título 348: 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino) benzamida (18 mg, 21%) como un sólido blanco.

35 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-(etil[(1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil]amino)benzamida

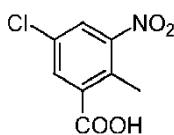
LC-MS 100%, 3,07 min (7 minutos método LC-MS), $m/z = 487,2, 489,2$; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cloroformo- d) δ 11,09 (s, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,79 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,87 (d, $J = 10,3$ Hz, 4H), 1,37 (q, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,17 (q, $J = 11,5$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

5 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil]-2-etil-3-{etil[(1s,4s)-
(dimetilamino)ciclohexil]amino}benzamida LC-MS 100%, 3,13 min (7 minutos método LC-MS), $m/z = 487,2, 489,2$; ^1H
RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ 10,72 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (d,
10 $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,01 (q, $J = 6,7$ Hz, 3H), 2,89 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 9H), 2,06 (s, 1H), 1,87 – 1,72
(m, 4H), 1,43 (td, $J = 8,3, 3,8$ Hz, 2H), 1,33 (dd, $J = 12,6, 9,2$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz,
3H).

Compuesto 92: 3-(alil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-cloro-N-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

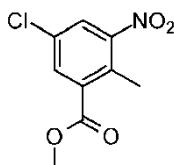


Etapa 1: Síntesis de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



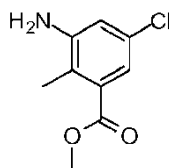
15 Se añadió ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4,0 g, 23 mmol) en porciones a H_2SO_4 conc. (27 mL) enfriado a -10°C . Después de 10 minutos una mezcla de nitración {preparada mezclando HNO_3 conc. (3,3 g, 52,68 mmol) con H_2SO_4 conc. (4,4 mL)} se añadió gota a gota a -10°C . La masa de reacción resultante se agitó a -10°C durante 30 minutos. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto del título (4,95 g, 99%).

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



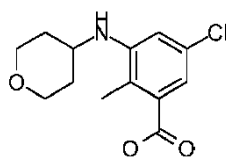
25 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,3 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (13,2 g, 125 mmol) y yoduro de metilo (17,8 g, 125 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, se añadió agua a la masa de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando el compuesto del título (6,0 g, 83%).

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



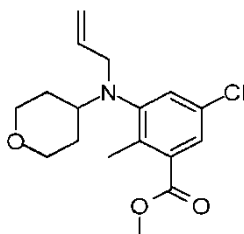
- 5 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6,0 g, 26 mmol) en etanol (60 mL), se añadieron cloruro de amonio (6,0 g, 110 mmol) disuelto en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,9 g, 208 mmol) con agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 1 h. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de masa de reacción y la reacción se filtró a través de celite, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título que se utilizó tal cual.

Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo



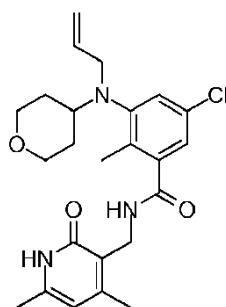
- 10 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 19 mmol) y dihidro-2H-piran- 4(3H)-ona (2,86 g, 28,6 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (2,3 g, 38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (3,0 g, 48 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 del título (3,0 g, 42%).
- 15

Etapa 5: Síntesis de 3-(alil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



- 20 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il) amino)benzoato de metilo (1,0 g, 3,3 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (0,25 g, 10 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 3-bromoprop-1-eno (1,7 g, 14,13 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 15 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron y el compuesto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (0,50 g, 44%).

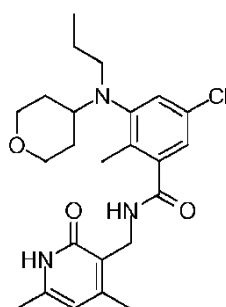
- 25 Etapa 6: Síntesis de 3-(alil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



5 Se añadió NaOH acuoso (0,092 g, 2,32 mmol) a una disolución de 3-(alil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (0,50 g, 1,54 mmol) en etanol (15 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la completión de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando ácido correspondiente (0,47 g, 98%).

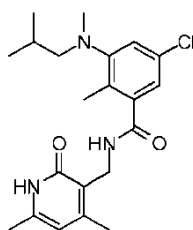
10 El ácido anterior (0,47 g, 1,52 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,462 g, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (1,18 g, 2,28 mmol) a la misma y se continuó la agitación durante la noche. Después de la completión de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido que se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 59%). LCMS: 444,25 (M + 1)⁺; HPLC: 96,85% (@ 254 nm) (R_t: 6,310; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,56-5,62 (m, 1H), 5,02-5,07 (m, 1H), 4,94-4,96 (m, 1H), 4,23 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,83 (d, 2H, J=9,6 Hz), 3,64 (d, 2H, J=4 Hz), 3,23 (t, 2H, J=10 Hz), 2,97 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,54-1,60 (m, 4H).

Compuesto 98: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

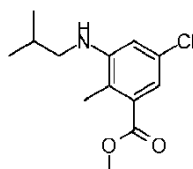


20 A una disolución agitada de 3-(alil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,10 g) en MeOH (10 mL) se añadió Pd al 10%/C (0,03 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (presión de globo) durante 2 h. Tras la completión, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 20%). LCMS: 445,25 (M + 1)⁺; HPLC: 90,40% (@ 254 nm) (R_t: 5,609; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,88 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,83 (d, 2H, J=10,4 Hz), 3,22-3,25 (m, 2H), 2,94 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,88-2,90 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,56 (m, 4H), 1,14-1,23 (m, 2H), 0,75 (t, 3H, J=8 Hz).

Compuesto 104: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(metil)amino)-2-metilbenzamida

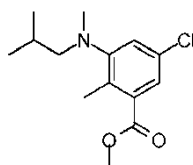


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(amino isobutil)-2-metilbenzoato de butilo



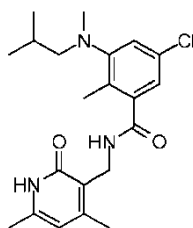
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) e isobutiraldehído (4,5 g, 62 mmol) en metanol (50 mL) se añadió ácido acético (3,0 g, 50 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (3,94 g, 62 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 del título (6,0 g, 94%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(isobutil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 10 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(isobutil amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,55 g, 7,8 mmol) y yoduro de metilo (5,55 g, 39 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,0 g, 95%).

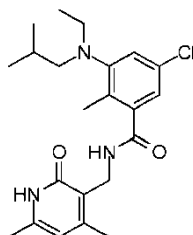
- 15 Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(metil)amino)-2-metilbenzamida



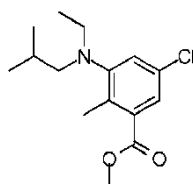
- 20 Se añadió NaOH acuoso (0,22 g, 5,5 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(isobutil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,7 mmol) en EtOH (5 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida. El residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó 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 (0,900 g, 95%). El ácido (0,30 g, 1,17 mmol) se disolvió luego en DMSO (1,5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,357 g, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,915 g, 1,76 mmol) a la misma y se continuó la agitación durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción
- 25

se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,245 g, 53%). LCMS: 390,25 (M + 1)⁺; HPLC: 97,59% (@ 254 nm) (R_t: 6,063; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 2,63 (d, 2H, J=7,2 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75-1,78 (m, 1H), 0,85 (d, 6H, J=6 Hz).

Compuesto 105: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(isobutil)amino)-2-metilbenzamida

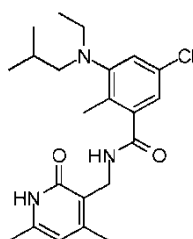


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(etil(isobutil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 5-cloro-3-(isobutil amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,9 mmol) en DMF seca (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,55 g, 7,82 mmol) y yoduro de etilo (6,09 g, 39,1 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 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 para dar el material bruto, que luego se utilizó para la siguiente etapa tal cual (1,0 g, 91%).

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

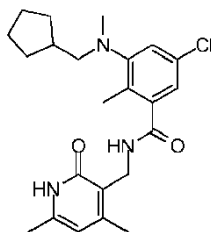


Se añadió NaOH acuoso (0,212 g, 5,28 mmol) a una disolución del compuesto 7 (1,0 g, 3,50 mmol) en EtOH (5 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido correspondiente (0,900 g).

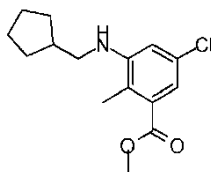
A continuación, el ácido (0,90 g, 3,33 mmol) se disolvió en DMSO (4,5 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,01 g, 6,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de PyBOP (2,60 g, 4,9 mmol) y la agitación se continuó durante toda la noche. La mezcla se vertió en hielo para dar un sólido, éste se filtró y se purificó por medio de lavados con acetonitrilo y

dietiléter para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 75%). LCMS: 404,25 (M + 1)⁺; HPLC: 90,28% (@ 254 nm) (R_t, 6,063; **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 μl; 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), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 2,86 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,73 (d, 2H, J=7,6 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,57-1,61 (m, 1H), 0,91 (t, 3H, J=6,8 Hz), 0,82 (d, 6H, J=6,4 Hz).

Compuesto 117: 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

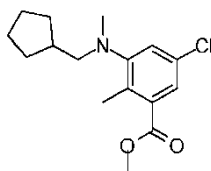


10 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



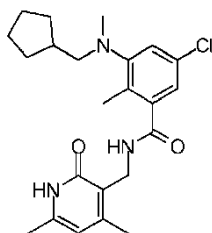
15 A una disolución agitada de 3-amino-2-benzoato de metilo (3,0 g, 15 mmol) y ciclopentanocarbaldehído (2,2 g, 22 mmol) en metanol (30 mL) se añadió ácido acético (1,8 g, 30 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,4 g, 37 mmol) 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 del título (4,2 g, 99%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



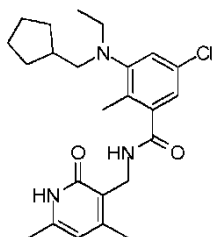
20 A una disolución agitada de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,5 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,3 g, 7,1 mmol) y yoduro de metilo (5,0 g, 35 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 95%).

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

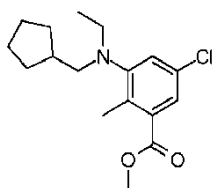


Se añadió NaOH acuoso (0,206 g, 15,1 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,38 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando el ácido respectivo (0,9 g) El ácido anterior (0,3 g, 1,06 mmol) se disolvió luego en DMSO (1,5 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,324 g, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de PyBOP (0,831 g, 1,57 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 56%). LCMS: 416,15 (M + 1)⁺; HPLC: 92,58% (@ 254 nm) (R_t: 6,169; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 2,77 (d, 2H, J=7,2 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04-2,06 (m, 1H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,49-1,52 (m, 2H), 1,45-1,46 (m, 2H), 1,15-1,18 (m, 2H).

Compuesto 118: 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

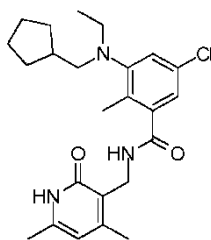


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



A una disolución agitada de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,54 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,31 g, 7,09 mmol) y yoduro de etilo (5,53 g, 35,4 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 91%).

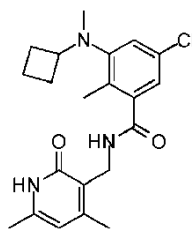
Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



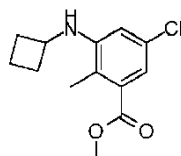
Se añadió NaOH acuoso (0,193 g, 15,1 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-((ciclopentilmetil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,22 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (0,9 g).

A continuación, el ácido anterior (0,3 g, 1,01 mmol) se disolvió en DMSO (1,5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,308 g, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de PyBOP (0,791 g, 1,52 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, éste se filtró y se lavó con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 57%). LCMS: 430,2 (M + 1)⁺; HPLC: 91,54% (@ 210 nm) (R_t: 9,378; **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 µL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=3,6 Hz), 2,83-2,89 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 1H), 1,51-1,58 (m, 4H), 1,41-1,46 (m, 2H), 1,14-1,15 (m 2H), 0,91 (t, 3H, J=8 Hz).

Compuesto 123: 5-cloro-3-(ciclobutil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

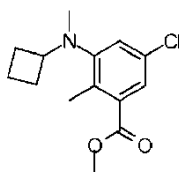


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclobutilamino)-2-metilbenzoato de metilo



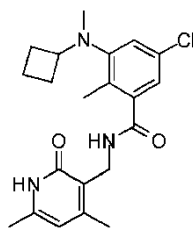
A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 10 mmol) y ciclobutanona (1,4 g, 20 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (3,6 g, 60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,3 g, 30 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 3 h 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 (1,4 g, 56%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclobutil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



5 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclobutilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,7 g, 2,8 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron carbonato de cesio (2,2 g, 6,8 mmol) y yoduro de metilo (3,9 g, 28 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 8 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 para dar el compuesto del título (0,62 g, 84%).

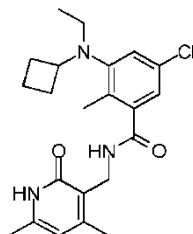
Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclobutil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



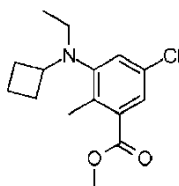
10 Se añadió NaOH acuoso (0,134 g, 3,34 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(ciclobutil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,60 g, 2,23 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando ácido respectivo (0,5 g).

15 El ácido anterior (0,25 g, 0,98 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,22 g, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de PyBOP (0,767 g, 1,47 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo y 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 para obtener material en bruto que se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (0,36 g, 95%). LCMS: 388,09 (M + 1)⁺; HPLC: 96,62% (@ 254 nm) (R_t: 5,461; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 6,90 (d, 2H, J=7,2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (bs, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,61-1,62 (m, 2H).

Compuesto 137: 5-cloro-3-(ciclobutil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

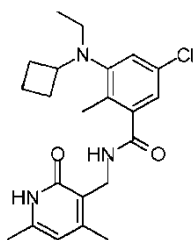


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclobutil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



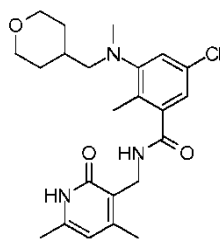
- 5 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclobutilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0,70 g, 2,73 mmol) y acetaldehído (0,36 g, 8,20 mmol) en dicloroetano (15 mL) se añadió ácido acético (0,98 g, 16,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 8,2 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,71 g, 91%).

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

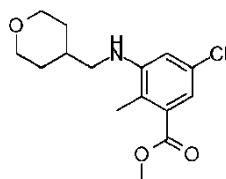


- 10 Se añadió NaOH acuoso (0,149 g, 3,7 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(ciclobutil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,70 g, 2,48 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando ácido respectivo (0,6 g,).
- 15 El ácido anterior (0,6 g, 2,2 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,67 g, 4,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes la adición de PyBOP (1,7 g, 3,33 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo; 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 para obtener material bruto que se purificó entonces mediante lavados de disolvente dando el compuesto del título (0,45 g, 50%). LCMS: 402,20 (M + 1)⁺; HPLC: 98,73% (@ 254 nm) (R_t: 4,096; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,22 (t, 1H, J=4,4 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,75-3,79 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 4H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz).
- 25

Compuesto 126: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzamida

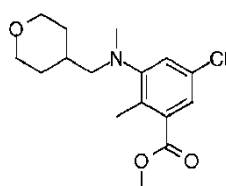


- 30 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzoato de metilo

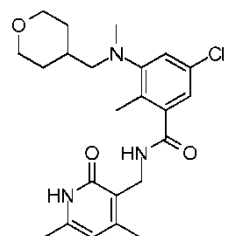


- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 10 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (1,71 g, 15 mmol) en metanol (20 mL) se añadió ácido acético (1,2 g, 20 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,11 g, 25 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 del título (1,8 g, 60%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzoato de metilo



- 10 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzoato de metilo (0,80 g, 2,71 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadieron carbonato de cesio (1,75 g, 5,42 mmol) y yoduro de metilo (1,93 g, 13,6 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 8 h. Tras la compleción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para dar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,70 g, 84%).
- 15 Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzamida

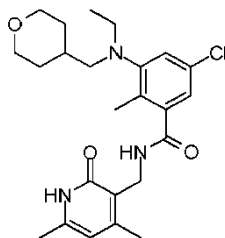


- 20 Se añadió NaOH acuoso (0,18 g, 4,5 mmol) a una disolución de 5-cloro-2-metil-3-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino) benzoato de metilo (0,70 g, 2,25 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando el ácido respectivo (0,2 g).

- 25 A continuación, el ácido anterior (0,2 g, 0,68 mmol) se disolvió en DMSO (0,5 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,206 g, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (0,528 g, 1,01 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y 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 para obtener material bruto que se purificó por cromatografía en columna dando el compuesto del título (0,2 g, 69%). LCMS: 432,25 (M + 1)⁺; HPLC: 99,95% (@ 254 nm) (R_t: 5,750; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51 a 12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H, J=1,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J=2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,80 (d, 2H, J=8,4 Hz), 3,21-3,27
- 30

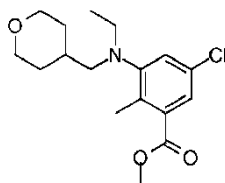
(m, 2H), 2,73 (d, 2H, J=7,2 Hz), 2,55 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74-1,75 (m, 1H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,07-1,16 (m, 2H).

Compuesto 127: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-metilbenzamida



5

Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(etil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

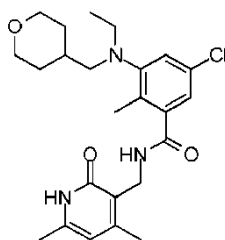


10

A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzoato de metilo (0,40 g, 1,35 mmol) y acetaldehído (0,120 g, 2,71 mmol) en dicloroetano (5 mL), se añadió ácido acético (0,48 g, 8,1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,663 g, 4,05 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,38 g, 86%).

15

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-metilbenzamida



20

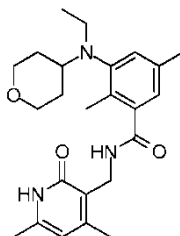
Se añadió NaOH acuoso (0,099 g, 2,46 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(etil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,38 g, 1,2 mmol) en etanol (20 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido respectivo (0,2 g).

25

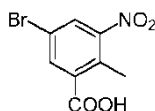
El ácido anterior (0,2 g, 0,64 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (2 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,196 g, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de PyBOP (0,504 g, 0,97 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y 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 para obtener material en bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 52%). LCMS: 446,20 (M + 1)⁺; HPLC: 99,89% (@ 254 nm) (R_t: 5,381; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min;

Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,78 (d, 2H, J=8,8 Hz), 3,18 (t, 2H, J=11,6 Hz), 2,82-2,89 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,54-1,57 (m, 3H), 1,09-1,15 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J=6,8 Hz).

5 **Compuesto 157: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,5-dimetilbenzamida**

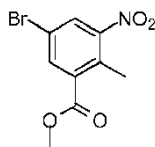


Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-nitrobenzoico



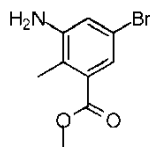
10 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276 mmol) en H_2SO_4 (200 mL), se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 152 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. y se vertió en agua con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto del título (71 g, 99%).

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



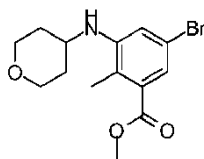
20 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1100 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato sódico (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (627 g, 4415 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. El precipitado se filtró y se lavó con dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (302 g, 99%) que se utilizó directamente sin purificación adicional.

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



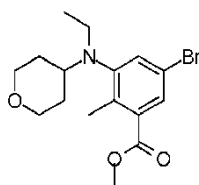
25 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 mL) se añadieron cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 mL) y hierro en polvo (93,3 g, 1636 mmol) bajo agitación. La mezcla se calentó a 80°C durante 7 h y se filtró a través de celite; los sólidos se lavaron con agua y acetato de etilo y los filtrados reunidos se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (175 g) que se utilizó sin purificación adicional.

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



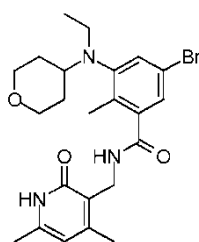
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 61 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (9,2 g, 92 mmol) en dicloroetano (300 mL) se añadió ácido acético (22 g, 368,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39 g, 184 mmol) 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 el compuesto del título (14 g, 69%).

Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il) amino)-2-metilbenzoato de metilo



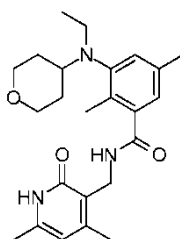
- 10 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 43 mmol) y acetaldehído (3,75 g, 85 mmol) en dicloroetano (150 mL) se añadió ácido acético (15,4 g, 256 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27,0 g, 128 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo. La extracción se llevó a cabo utilizando DCM y 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 compuesto del título (14 g, 93%).
- 15

Etapa 6: Síntesis 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



- 20 Se añadió NaOH acuoso (2,36 g, 59 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39 mmol) en etanol (100 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó 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 (13,9 g).
- 25 El ácido anterior (10 g, 29 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (25 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4, 6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (8,8 g, 58 mmol) y trietilamina (5,6 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (22 g, 43,8 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para obtener un material bruto que se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (14 g, 74%).
- 30

Etapa 7: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2,5-dimetilbenzamida

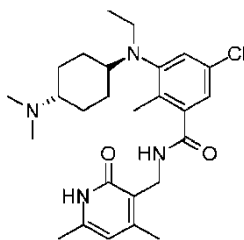


5 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0,30 g, 0,63 mmol) en DMF (2 mL) se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,028 g, 0,034 mmol) seguido de tetrametil-estaño (0,124 g, 0,69 mmol). La mezcla se calentó a 160°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La masa de reacción se enfrió bruscamente con agua y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando el material bruto.

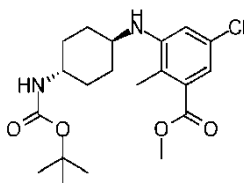
10 La purificación por cromatografía en columna y después por HPLC preparativa dio el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente (0,15 g, 57,7%). LCMS: 412,15 (M + 1)⁺; HPLC: 94,29% (@ 254 nm) (R_t: 4,245; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo.; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95-3,98 (m, 4H), 3,74 (bs, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,61-1,91 (bs, 4H), 1,01 (t, 3H, J=3,2 Hz).

15

Compuesto 222: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida



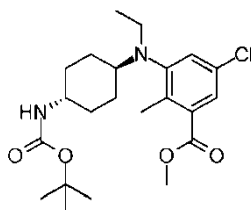
Etapa 1: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



20 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (6,95 g, 32,6 mmol) en 25 mL de dicloroetano se añadió ácido acético (9,0 mL, 450,75 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22,8 g, 108 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y los productos isómeros se separaron por cromatografía de gel de sílice (100-200) en columna para dar el compuesto menos polar como isómero *cis*, 3-(((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil) amino) 5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,2 g, 52%) y el compuesto más polar del título, isómero *trans* 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,5 g, 35%).

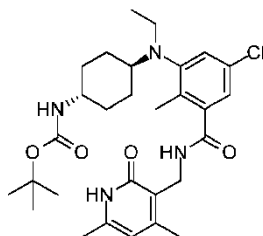
25

30 Etapa 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



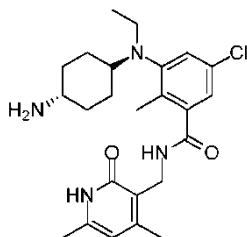
5 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,0 g, 7,6 mmol) y acetaldehído (0,66 g, 15 mmol) en 15 mL de dicloroetano se añadió ácido acético (2,72 mL, 45,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,81 g, 22,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice (100-200) en columna para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 96%).

10 Etapa 3: Síntesis de 3-(((1r,rs)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



15 Una mezcla de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,5 g, 8,2 mmol) y NaOH (0,49 g, 12 mmol) en 20 ml de etanol: agua (4: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 6 utilizando HCl 1N. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3,2 g de ácido bruto. Se agitó una mezcla del ácido bruto (3,2 g, 7,8 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2,36 mg, 15,5 mmol) y PyBOP (6,07 mg, 11,7 mmol) en 15 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (100-200) en columna para dar el compuesto del título (3,0 g, 71%).

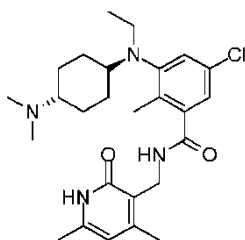
20 Etapa 4: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



25 A una disolución enfriada de 3-(((1r,4s)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (400 mg, 0,73 mmol) en 5 ml de DCM, se añadieron 2 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida. El producto bruto 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 proporcionar el compuesto del título (320 mg, 98%).

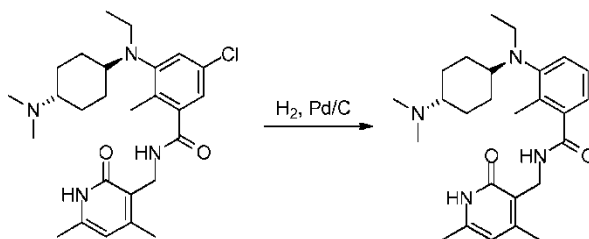
30

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



5 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (300 mg, 0,67 mmol) y formaldehído (0,5 ml de disolución al 38%, 6,75 mmol) en 3 ml de etanol se añadió a 0°C triacetoxiborohidruro de sodio (1,35 mmol 83,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó sobre alúmina básica para producir el compuesto del título (120 mg, 32%).

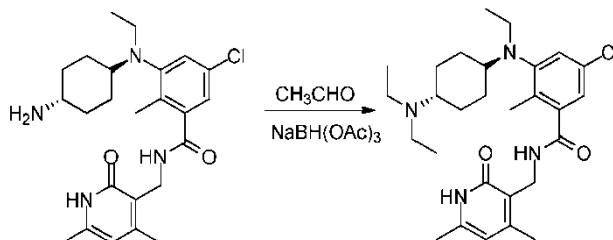
10 **Compuesto 268:** N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida



15 A una disolución de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-dimetilaminociclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (80 mg, 0,16 mmol) en 5 mL de metanol, se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a presión de globo durante 13 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se concentró bajo presión reducida hasta un aceite viscoso que en el lavado de éter proporcionó el compuesto del título (40 mg, 54%) como un sólido de color blanquecino.

20 LCMS: 439,25 (M + 1)⁺; HPLC: 88,61% (@ 254 nm) (R_t 4,084; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% 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), 8,21 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (m, 4H), 1,39-1,19 (m, 4H), 0,92 (m, 6H), 0,78 (t, 3H).

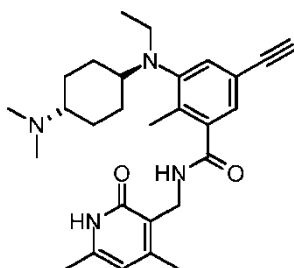
25 **Compuesto 273:** 5-cloro-3-(((1s,4s)-4-(dietilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



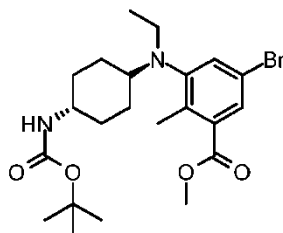
A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (150 mg, 0,33 mmol) y acetaldehído (0,15 ml, 2,70 mmol) en 5 ml de dicloroetano se

añadió ácido acético (0,14 mL, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida hasta formar un residuo. La purificación por HPLC prep. dio el compuesto del título (100 mg, 59%). LCMS: 501,50 (M + 1)⁺; HPLC: 93,90% (@ 210-370 nm) (R_t: 4,543; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,73 (m, 4H), 1,39-1,19 (m, 4H), 0,92 (m, 6H), 0,78 (t, 3H).

Compuesto 277: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etnil-2-metilbenzamida

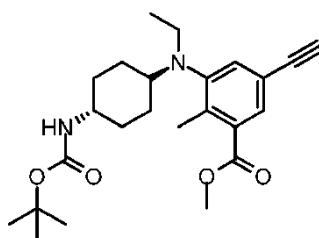


Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etilamino)-2-metilbenzoato de metilo.



A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (6,0 g, 13,0 mmol) y acetaldehído (1,5 ml, 27,0 mmol) en dicloroetano (60 mL) se añadió ácido acético (5,4 ml, 82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,6 g, 41 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 79%).

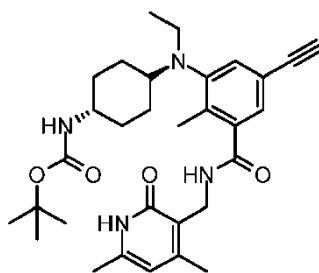
Etapas 2 y 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etnil-2-metilbenzoato de metilo



Una disolución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etilamino)-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 3,20 mmol), trimetilsilil-acetileno (0,52 ml, 3,84 mmol), yoduro de cobre (12 mg, 0,06 mmol) y N N-diisopropil-

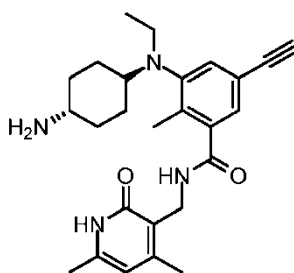
- amina (1,0 ml, 8,38 mmol) en 20 ml de tolueno se purgó con argón. Se añadió dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (44 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener 1,8 g del compuesto protegido con sililo bruto. Éste se disolvió en 15 ml de THF y se añadió *tetra*-fluoruro de butilamonio (7,5 ml de disolución de THF 1 M, 7,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (100-200) en columna para dar el compuesto del título (800 mg, 52%).

- 10 Etapas 4 y 5: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-etinil-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



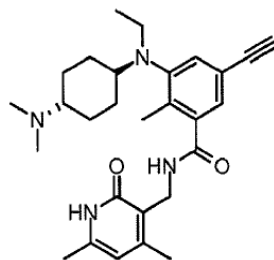
- 15 Una mezcla de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etinil-2-metilbenzoato de metilo (800 mg, 1,92 mmol) y NaOH (115 mg, 2,89 mmol) en 12 ml de etanol: agua (3: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 700 mg del ácido bruto. El ácido bruto (700 mg, 1,75 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (532 mg, 3,5 mmol) y PyBOP (1,36 g, 2,62 mmol) se agitaron en 7 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el producto precipitado se filtró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (750 mg, 80%).

- 20 Etapa 6: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etinil-2-metilbenzamida.



- 25 A una disolución enfriada ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-etinil-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (750 mg, 1,40 mmol) en 10 ml de DCM se añadieron 3 ml de TFA, la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo 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 bajo presión reducida para dar el compuesto del título bruto (600 mg, 98%).

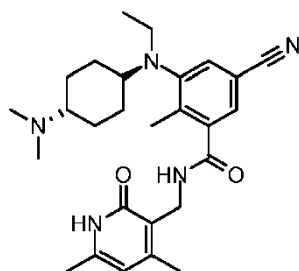
Etapa 7: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etinil-2-metilbenzamida.



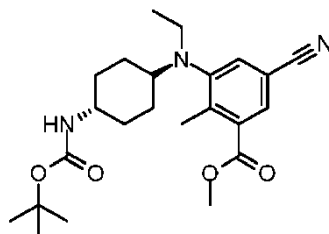
5 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-etinil-2-metilbenzamida bruta (600 mg, 1,38 mmol) y formaldehído (0,4 ml de disolución al 38%, 6,75 mmol) en 10 ml de dicloroetano se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (731 mg, 3,45 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre alúmina básica para dar el compuesto del título (450 mg, 70%).

10 Datos Analíticos para N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etinil-2-metilbenzamida. sal de TFA: LCMS: 463,65 (M + 1)⁺; HPLC: 92,65% (@ 254 nm) (R_i: 4,748; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,43(bs, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,0Hz), 3,17-3,03(m, 4H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,50 (1H fusiado en el pico de disolvente), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).

15 **Compuesto 278: 5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida**

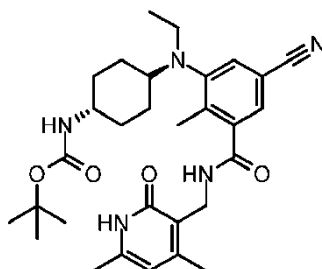


20 Etapa 1: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-ciano-2-metilbenzoato de metilo.



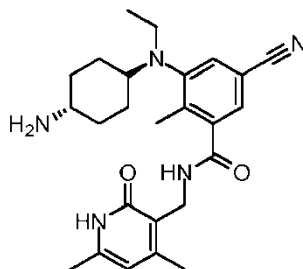
25 Una disolución del compuesto 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 2,13 mmol) y Zn(CN)₂ (370 mg, 3,19 mmol) en 6 ml de DMF se desgasificó con argón durante 20 min seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,21 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (280 mg, 82%).

Etapas 2 y 3: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((5-ciano-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexilcarbamato de *terc.*-butilo



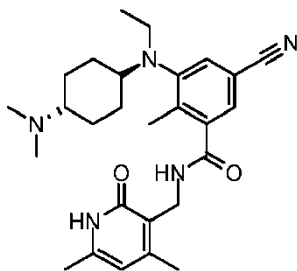
5 Una mezcla de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*terc.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-ciano-2-metilbenzoato de metilo (735 mg, 1,78 mmol) y NaOH (85 mg, 2,13 mmol) en 12 ml de etanol: agua (3: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y el producto bruto se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 380 mg de ácido bruto. Una mezcla del ácido bruto (380 mg, 0,94 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (287 mg, 1,89 mmol) y PyBOP (737 mg, 1,41 mmol) en 4 ml de DMSO se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 75%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida.



15 A una disolución enfriada del compuesto ((1*r*,4*r*)-4-((5-ciano-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexilcarbamato de *terc.*-butilo (350 mg, 0,80 mmol) en 5 ml de DCM se añadió 1 ml de TFA. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo 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 bajo presión reducida para obtener 284 mg del compuesto del título bruto.

Etapa 5: Síntesis de 5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida.

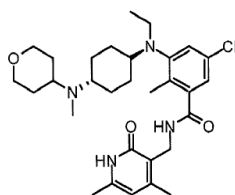


25 A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida bruta (325 mg, 0,74 mmol) y formaldehído (0,3 ml de disolución al 38%, 3,72 mmol) en

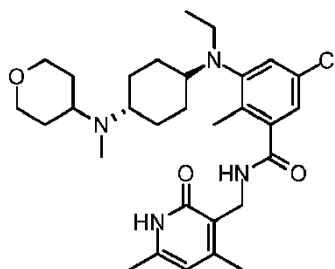
10 ml de metanol se añadió cianoborohidruro de sodio (100 mg, 1,49 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante purificación por columna de alúmina básica para dar el compuesto del título (75 mg, 22%).

- 5 Datos Analíticos de 5-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida LCMS: 464,30 (M + 1)⁺; HPLC: 87,24% (@ 254 nm) (R_t: 4,540; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,07-3,05(m, 3H), 2,73-2,63 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,82 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 4H), 0,78 (t, 3H).
- 10

Compuesto 279: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

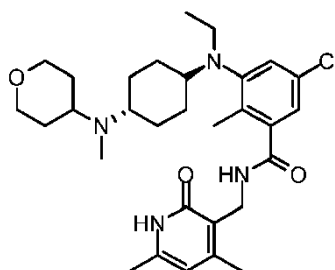


- 15 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida.



- A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (300 mg, 0,67 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (99 mg, 1,01 mmol) en 5 ml de dicloroetano se añadió ácido acético (0,24 ml, 4,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (429 mg, 2,02 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (175 mg, 57%).
- 20
- 25

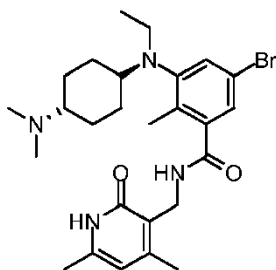
Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida.



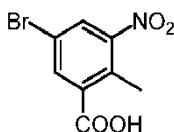
5 A una disolución agitada de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1*r*,4*r*)-4-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)ciclohexil)amino)-2 metilbenzamida (175 mg, 0,33 mmol) y formalina (99 mg, 3,31 mmol) en 2 ml de metanol se añadió cianoborohidruro de sodio (41 mg, 0,66 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con una disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (70 mg, 39%).

10 LCMS: 543,65 (M + 1)⁺; HPLC: 98,19% (@ 210-370 nm) (R_t: 4,515; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,26-3,23 (m, 3H), 3,03-3,01 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,75-1,57 (m, 6H), 1,41-1,24 (m, 6H), 0,78 (t, 3H).

Compuesto 276: Síntesis del compuesto 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

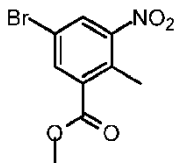


Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico



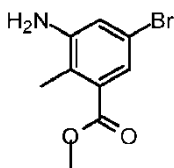
20 A una disolución agitada de compuesto de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50,0 g, 276 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 152 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 5 h. Tras la compleción, la masa de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío dando el compuesto del título bruto (71,7 g, 99,9%) que se utilizó sin purificación adicional.

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



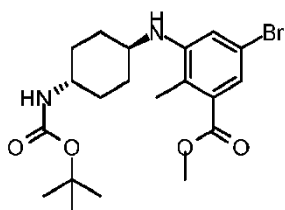
25 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626 g, 4415 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se filtró y se lavó con dietiléter (5 veces). Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (302 g, 99%) que se utilizó directamente.

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



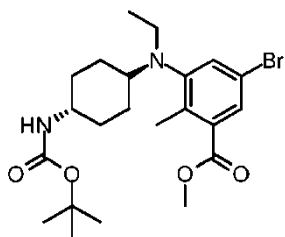
- 5 A una disolución agitada del compuesto anterior bruto 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 0,54 mol) en etanol (750 mL) se añadió cloruro de amonio (150 g, 2,78 mol) disuelto en 750 mL de agua seguido de hierro en polvo (93,3 g, 1,64 mol) con agitación vigorosa. La mezcla se calentó a 80°C durante 7 horas y se filtró a través de celite. La almohadilla del filtro se lavó con agua y acetato de etilo y los filtrados se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (175 g bruto).

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



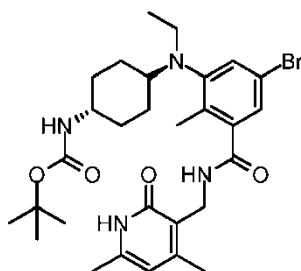
- 10 A una disolución agitada de compuesto bruto 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 62 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (17 g, 8 mmol) en dicloroetano (200 mL) se añadió ácido acético (23 mL, 368 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40 g, 185 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución sat.de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. La separación por cromatografía en columna de la mezcla de isómeros deseada dio el compuesto bruto del título (6,0 g, 22%).

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



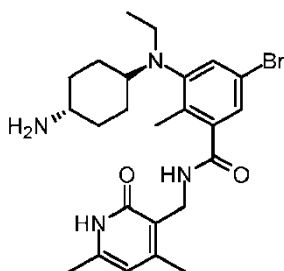
- 20 A una disolución agitada del compuesto 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (6,0 g, 13,0 mmol) y acetaldehído (1,5 ml, 27,0 mmol) en dicloroetano (60 mL) se añadió ácido acético (5,4 ml, 82 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,6 g, 40,9 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 79%).

Etapas 6 y 7: 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



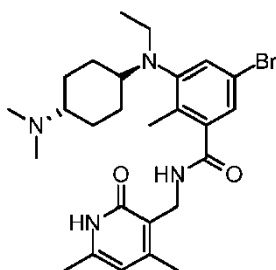
Una mezcla de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 2,13 mmol) y NaOH (102 mg, 2,56 mmol) en 6 ml de etanol: agua (2: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,0 g de ácido bruto. El ácido bruto (1,0 g, 2,20 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2 (1H)-ona (669 mg, 4,40 mmol), PyBOP (1,71 g, 3,30 mmol) y 1 ml de trietilamina se agitaron en 2 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,0 g, 83%).

Etapas 8: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)metil)-2-metilbenzamida



A una disolución enfriada del compuesto ((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 (1,0 g, 1,60 mmol) en 10 ml de DCM se añadieron 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo 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 bajo presión reducida para dar el compuesto del título bruto (650 mg, 81%).

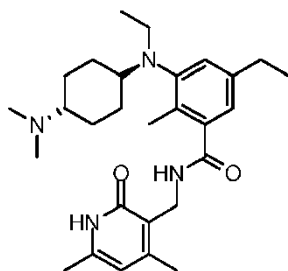
Etapas 9: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida.



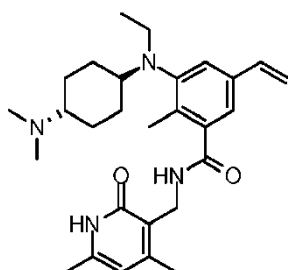
A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida bruta (650 mg, 1,32 mmol) y formaldehído (0,5 ml de disolución al 38%, 13,3 mmol) en 10 ml de metanol, se añadió cianoborohidruro de sodio (82 mg, 1,32 mmol) a 0°C y la mezcla 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 y el residuo se purificó por purificación en

columna de alúmina básica para dar el compuesto del título (450 mg, 65%). Datos analíticos 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: LCMS: 519,30 (M + 1)⁺; HPLC: 98,35% (@ 254 nm) (R_t: 4,392); 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,0 Hz), 3,03-3,01 (m, 3H), 2,69-2,69 (m, 6H), 2,50 (1H fusionado en pico de disolvente), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 0,79 (t, 3H, J=6,8 Hz).

5 **Compuesto 282: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etil-2-metilbenzamida**

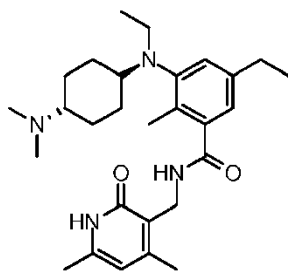


Etapa 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-vinilbenzamida



15 Una mezcla 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 (200 mg, 0,38 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (71 mg, 0,46 mmol) y carbonato de sodio (147 mg, 1,39 mmol) en 10 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd (PPh₃)₄ (44 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con MeOH al 10%
20 en DCM, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (150 mg, 83%).

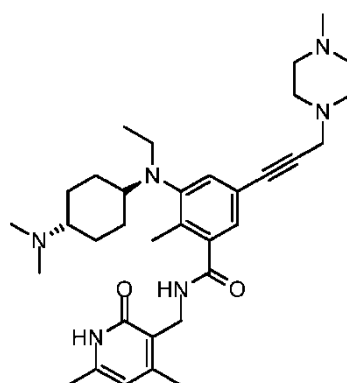
Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-etil-2-metilbenzamida.



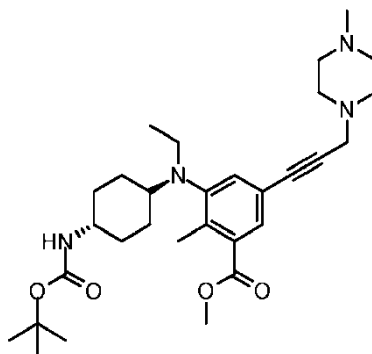
5 A una disolución del compuesto N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-vinilbenzamida (150 mg, 0,32 mmol) en 5 mL de metanol se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono, la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a presión de globo durante 12 h, se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (65 mg, 43%).

10 LCMS: 467,35 (M + 1)⁺; HPLC: 93,41% (@ 254 nm) (R_t: 10,946; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; formiato de amonio 10 mM en agua + NH₃ al 0,1%, B ; acetonitrilo + 5% de disolvente A + NH₃ al 0,1%; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,0 mL/min; Gradiente: 15% B a 95% B en 6,0 min, mantener hasta 8,0 min, 15% B en 8,5 min, mantener hasta 15 min); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,26-6,84 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,17-2,89 (m, 3H), 2,70, 2,68 (2s, 6H), 2,19, 2,11 (3s, 9H), 1,96-1,87 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H).

Compuesto 283: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)benzamida

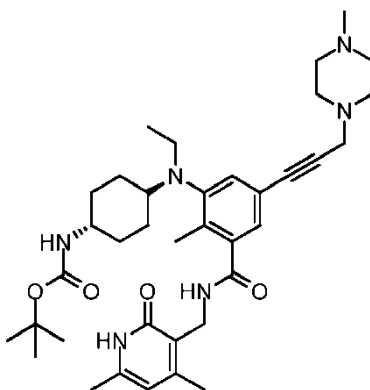


15 Etapa 1 Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(3-(4-metil-piperazin-1-il)prop-1-in-1-il) benzoato de metilo



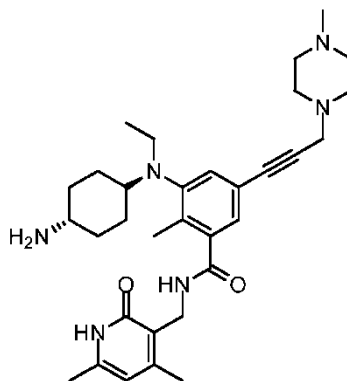
20 Una disolución de 5-(bromoprop-1-in-1-il)-3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (500 mg, 1,0 mmol) y 1-metilpiperazina (0,49 ml, 4,9 mmol) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para dar el compuesto del título (550 mg).

Etapas 2 y 3: Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)fenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



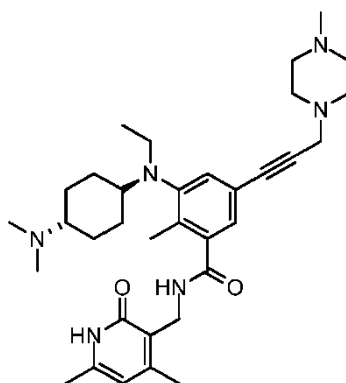
Una mezcla del compuesto 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il) benzoato de metilo (550 mg, 1,0 mmol) y NaOH (83 mg, 2,1 mmol) en 8 ml de etanol: agua (3: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió
 5 entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 470 mg de ácido. El ácido bruto (470 mg, 0,92 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (279 mg, 1,83 mmol), PyBOP (716 mg, 1,37 mmol) y trietilamina (0,38 ml, 2,75 mmol) se agitaron en 5 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. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por
 10 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (350 mg, 50%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)benzamida



A una disolución enfriada de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)fenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamoilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,54 mmol) en 5 ml de DCM, se añadieron 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo 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 bajo presión reducida para obtener el compuesto del título bruto (250 mg, 84%).

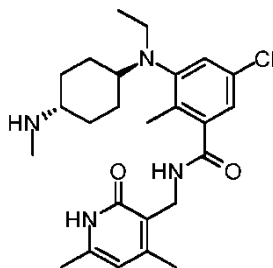
20 Etapa 5: Síntesis de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)benzamida.



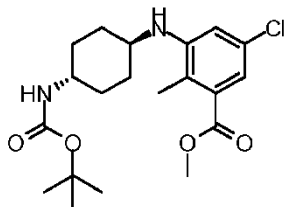
5 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-il)benzamida bruta (250 mg, 0,45 mmol) y formaldehído (0,35 ml de disolución al 38%, 4,56 mmol) en 3 ml de metanol se añadió cianoborohidruro de sodio (85 mg, 1,37 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma una sal de TFA (40 mg, 15%).

10 LCMS: 575,45 (M + 1)⁺; HPLC: 99,30% (@ 254 nm) (R_t , 3,849; Método: Columna: YCM ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A, TFA al 0,05% en agua / TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C, Caudal 1,4 mL/min; gradiente: B al 5% a B al 95% en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min B al 5%); ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,45 (d, J = 4,0Hz, 2H), 3,80-3,63 (m, 5H), 3,40-3,21 (m, 9H), 2,92 (s, 3H), 2,79 (2s, 6H), 2,35 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 **Compuesto 284: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida**



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

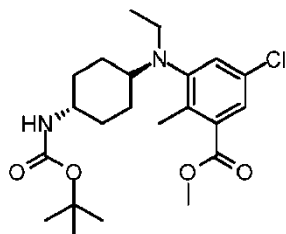


20 A una disolución agitada del compuesto 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (6,95 g, 32,7 mmol) en 25 ml de dicloroetano se añadió ácido acético (9,0 mL, 450 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se enfrió y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22,8 g, 108 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar (3,5 g, 35%) del isómero *trans* más polar del compuesto del título 3-(((1r,4r)-4-((terc.-

25

butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,2 g, 52%) junto con el isómero *cis* menos polar 3-(((1s,4s)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo.

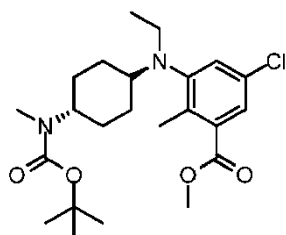


5

A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,0 g, 7,6 mmol) y acetaldehído (0,66 g, 15 mmol) en 15 ml de dicloroetano se añadió ácido acético (2,7 mL, 45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,8 g, 22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con NaHO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,5 g, 96%).

10

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

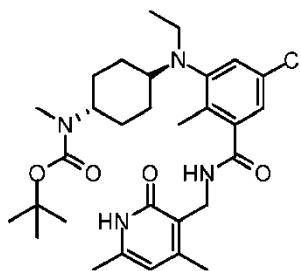


15

A una disolución enfriada de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1,1 g, 3,3 mmol) en 12 ml de THF se añadió hidruro de sodio (410 mg, 10 mmol) seguido de yoduro de metilo (2,1 ml, 34 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió bruscamente mediante la adición lenta de agua helada y se acidificó con disolución de ácido cítrico. La extracción con MeOH al 10% en DCM seguido por el secado y concentración de las fases orgánicas reunidas bajo presión reducida dio el compuesto del título (1,0 g, 88%).

20

Etapas 4 y 5: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)(metil)carbamato de terc.-butilo

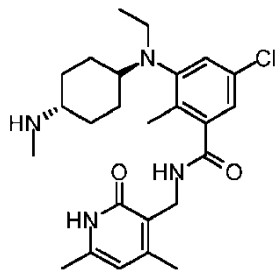


Una mezcla de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 2,4 mmol) y NaOH (140 mg, 3,5 mmol) en 10 ml de etanol:agua (4: 1) se calentó a 70°C durante 2 h.

25

5 La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,0 g de ácido bruto. Una mezcla del ácido bruto (1,0 g, 2,4 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (716 mg, 4,71 mmol), PyBOP (1,83 g, 3,53 mmol) y 2 ml de trietilamina se agitaron en 5 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (700 mg, 53%).

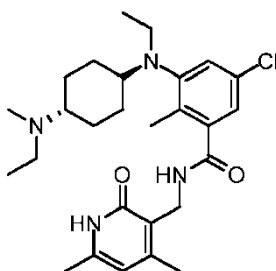
Etapa 6: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida.



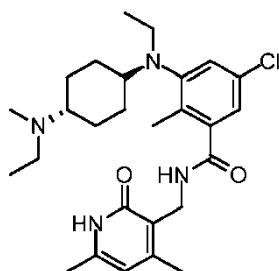
10 A una disolución enfriada de ((1s,4s)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)(metil)carbamato de terc.-butilo (700 mg, 1,25 mmol) en 20 ml de DCM se añadieron 3 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se lavó con NaHCO_3 sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título en forma de su sal de TFA (500 mg, 87%).

20 LCMS: 459,35 ($M + 1$)⁺; HPLC: 97,63% (@ 254 nm) (R_t : 4,565; 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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,22 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,03-3,01 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,42-1,23 (m, 2H+2H), 0,78 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Compuesto 285: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

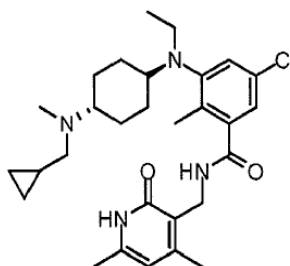


25 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida.

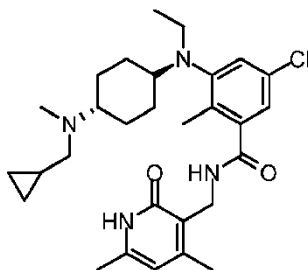


5 A una disolución agitada del compuesto 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0,43 mmol) y acetaldehído (0,03 mL, 0,43 mmol) en 5 mL de dicloroetano, se añadió ácido acético (0,15 mL, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,28 g, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (80 mg, 37%). LCMS: 487,35 (M + 1)⁺; HPLC: 99,87% (@ 254 nm) (R_t: 4,711; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,16-3,01 (m, 5H), 2,64-2,63 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,19 (m, 3H), 0,79 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15 **Compuesto 286: 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-((ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclohexil)etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida**



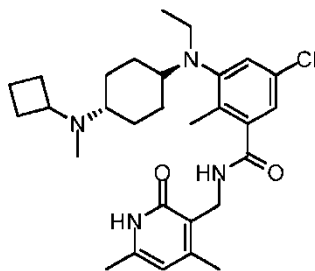
Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-((ciclopropilmetil)(metil)amino)ciclohexil)etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida.



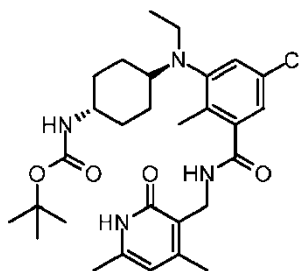
20 A una disolución agitada de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0,43 mmol) y ciclopropanocarbaldéhído (0,03 g, 0,43 mmol) en 5 ml de dicloroetano se añadió ácido acético (0,15 mL, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,277 g, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (100 mg, 44%). LCMS: 513,40 (M + 1)⁺; HPLC: 94,81% (@ 254 nm) (R_t: 4,924; 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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 3H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,71-2,70 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H), 1,05 (m, 1H), 0,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,63 (m, 2H), 0,38-0,31 (m, 2H).

Compuesto 287: Síntesis del compuesto 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(ciclobutil(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

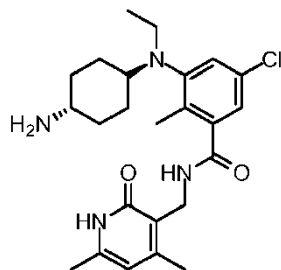


10 Etapas 1 y 2: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo.



15 Una mezcla del compuesto ((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,5 g, 8,2 mmol) y NaOH (0,5 g, 12 mmol) en 20 ml de etanol: agua (4: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 6 utilizando HCl 1 N y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3,2 g de ácido bruto. El ácido bruto (3,2 g, 7,8 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2,36 mg, 15,6 mmol) y PyBOP (6,1 mg, 11 mmol) se agitaron en 15 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3,0 g, 71%).

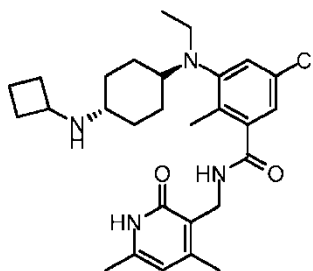
20 Etapa 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida.



25 A una disolución enfriada de ((1s,4s)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (400 mg, 0,73 mmol) en 5 ml de DCM, se añadieron 2 ml de

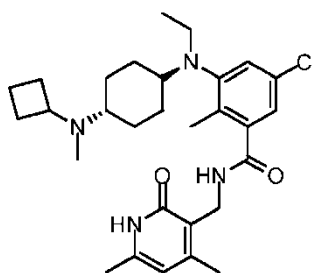
TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (320 mg, 98%).

- 5 Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ciclobutilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida.



- 10 A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (300 mg, 0,67 mmol) y ciclobutanona (141 mg, 2,02 mmol) en 20 ml de metanol se añadió cianoborohidruro de sodio (127 mg, 2,02 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche, se neutralizó con una disolución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título bruto (260 mg, 77%).

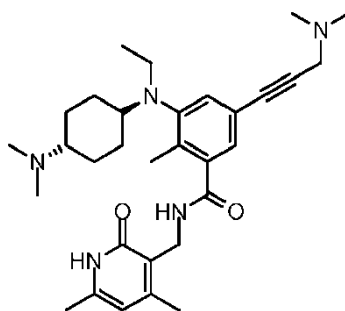
Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ciclobutil(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-2-metilbenzamida.



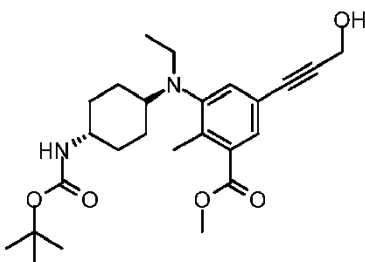
- 15 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ciclobutilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (230 mg, 0,46 mmol) y formalina (138 mg, 4,61 mmol) en 10 ml de metanol, se añadió cianoborohidruro de sodio (43 mg, 0,69 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (150 mg, 63%).

- 25 Datos analíticos de 5-cloro-3-(((1*r*,4*r*)-4-(ciclobutil(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-2-metilbenzamida.- sal de TFA : LCMS: 513,25 (M + 1)⁺; HPLC: 96,89% (@ 254 nm) (R_t: 4,886; 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 μL, Temp. Col.: 30°; Caudal: 1,4 mL/min; gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,50 (4H fusionado en pico de disolvente), 2,18, 2,15, 2,11 (3s, 6H+3H+3H), 1,83-1,44 (m, 10H), 0,78 (t, 3H).

- 30 **Compuesto 290: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-metilbenzamida**

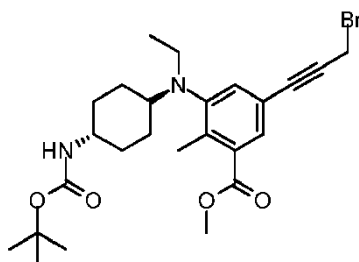


Etapas 1 y 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-2-metilbenzoato de metilo:



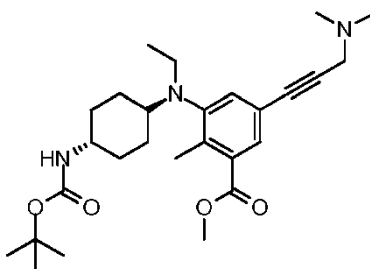
- 5 Una disolución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 3,2 mmol), *tert.*-butildimetil(prop-2-in-1-ilo)silano (1,6 g, 9,6 mmol), yoduro de cobre (183 mg, 0,96 mmol) y trietilamina (1,30 ml, 9,60 mmol) en 10 ml de DMF se purgó con gas argón durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (369 mg, 0,32 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 100°C durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener 1,9 g brutos del producto intermedio protegido con sililo. El producto se disolvió en 15 ml de THF y se añadió fluoruro de *tetrabutilamonio* (6,81 ml de disolución 1 M en THF, 6,81 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (950 mg, 630%).

Etapa 3: Síntesis de 5-(3-bromoprop-1-in-1-il)-3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



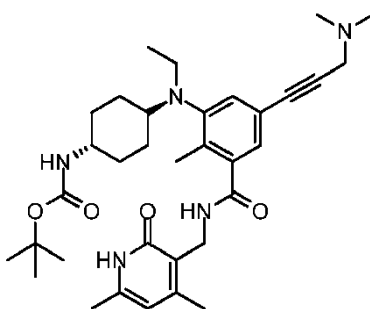
- 20 A una disolución de 3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-2-metilbenzoato de metilo (950 mg, 2,14 mmol) en 13 ml de DCM se añadieron trietilfosfina (840 mg, 3,21 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,06 g, 3,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (900 mg, 82%).

- 25 Etapa 4: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-metilbenzoato de metilo.



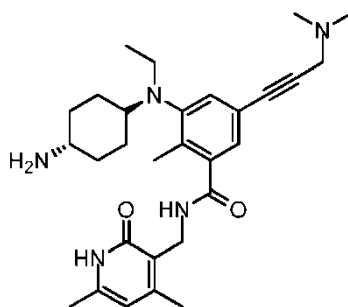
5 Una disolución de 5-(3-bromoprop-1-yn-1-yl)-3-((1R,4R)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (500 mg, 0,98 mmol) y una disolución en THF de *N,N*-dimetilamina 2 M (2,5 ml, 4,9 mmol) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para dar el compuesto del título (450 mg, 96%).

Etapas 5 y 6: Síntesis de ((1R,4R)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(3-dimetilamino)prop-1-yn-1-yl)-2-metilfenil(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



10 Una mezcla de 3-(((1R,4R)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-yl)-2-metilbenzoato de metilo (450 mg, 0,95 mmol) y NaOH (57 mg, 1,40 mmol) en 10 ml de etanol: agua (4: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 430 mg de ácido. El ácido bruto (430 mg, 0,94 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (280 mg, 1,88 mmol), PyBOP (733 mg, 1,40 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,94 mmol) se agitaron en 7 ml de DMSO a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el compuesto precipitado se filtró y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título bruto (450 mg, 81%).

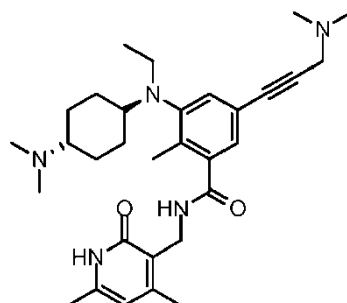
Etapa 7: Síntesis de 3-(((1R,4R)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-yl)-2-metilbenzamida.



20 A una disolución enfriada de ((1R,4R)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(3-dimetilamino)prop-1-yn-1-yl)-2-metilfenil(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (450 mg, 0,76 mmol) en 6 ml de DCM se añadió 1 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera. La

fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título bruto (350 mg, 93%).

Etapa 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-metilbenzamida



5

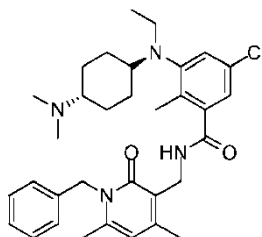
A una disolución agitada de compuesto bruto 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il)-2-metilbenzamida (350 mg, 0,71 mmol) y formaldehído (0,56 ml de disolución al 38%, 7,10 mmol) en 8 ml de metanol se añadió cianoborohidruro de sodio (132 mg, 2,10 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina básica para dar el compuesto del título (120 mg, 32%).

10

LCMS: 520,6 (M + 1)⁺; HPLC: 92,27% (@ 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% 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), 8,18 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,50 (13 protones fusionados en pico disolvente), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,77 (t, 3H).

15

Compuesto 301: N-((1-bencil-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida



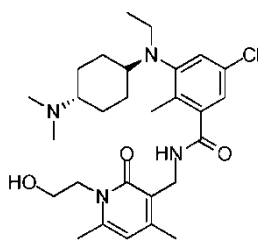
20

5-cloro-3-(((1r, 4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoico (1 eq) se disolvió en DMSO y a ello se añadió 3-(aminometil)-1-(2 hidroxietil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2 eq) y trietilamina (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (1,5 eq) y se continuó agitando durante la noche. 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 el producto bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (0,011 g, 16%) en forma de la sal de TFA. LCMS: 563,40 (M + 1)⁺; HPLC: 90,27% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 6,122; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (MeOD, 400 MHz) δ 7,31-7,26(m, 2H), 7,24-7,04 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,40 (d, 2H), 4,50(s, 2H), 3,34 (1 Protón fusionado en pico disolvente), 3,11-3,08 (m, 2H+1H), 2,81(s, 3H+3H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H+2H), 1,52-1,49 (m, 4H), 0,86 (t, 3H J=7,2Hz).

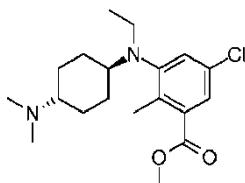
25

30

Compuesto 302: 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((1-(2-hidroxietil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

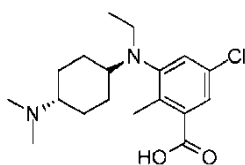


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



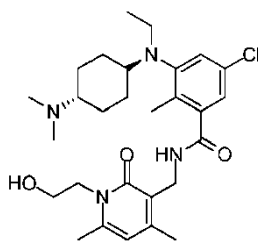
- 5 A una disolución agitada de acetato de 3-(((1r,4r)-4-(terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,4 g, 8,0 mmol) en DCM (35 mL) se añadió TFA (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió disolución saturada de NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida dio 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,5 g, 96%).
- 10 El compuesto anterior (2,4 g, 7,4 mmol) se disolvió en metanol (25 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió formalina (2,21 g, 73,95 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,92 g, 14,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (2,3 g, 88) que se utilizó posteriormente sin más purificación.
- 15

Etapa 2: Síntesis de ácido 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoico



- 20 Se añadió NaOH acuoso (0,73 g, 18,35 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2,3 g, 9,1 mmol) en etanol (25 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. El etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 utilizando ácido cítrico. La extracción se lleva a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando el compuesto del título (2,0 g, 92%).

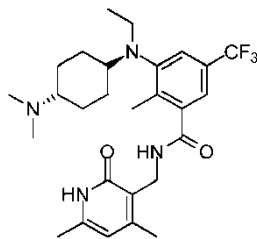
Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((1-(2-hidroxi)etil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



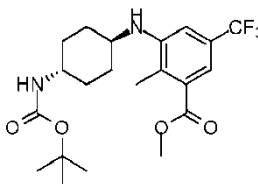
Ácido 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoico se disolvió en DMSO y se añadieron 3-(aminometil)-1-(2-hidroxietil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2 eq) y trietilamina (1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (1,5 eq) y se continuó agitando durante la noche.

- 5 Después de la compleción, 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 un producto bruto que se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 20%) en forma de la sal de TFA. LCMS: 517,35 (M + 1)⁺; HPLC: 91,15% (@ 254 nm) (R_t: 5,134; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (Intercambio DMSO-D₂O, 400 MHz) δ 7,17 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,01-2,99 (m, 3H), 2,67 (s, 3H+3H), 2,35 (1 Protón fusionado en pico de disolvente), 2,33 (m, 2H+2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 5H), 1,40 (m, 4H), 0,77 (t, 3H).

- 15 **Compuesto 306: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida**

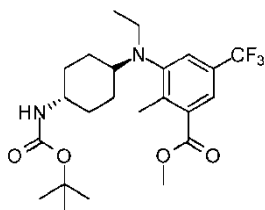


Etapa 1: Síntesis de 3-(1r,4r)-4((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo)



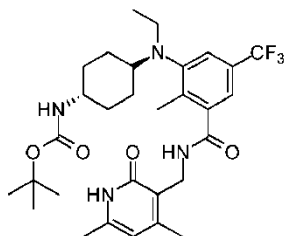
- 20 Se añadió ácido acético (3,28 g, 54,8 mmol) a una disolución agitada de 3-amino-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,0 g, 9,1 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (2,52 g, 11,87 mmol) en dicloroetano (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,80 g, 27,4 mmol) a 0°C y la mezcla de 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 lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 82%).

Etapa 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



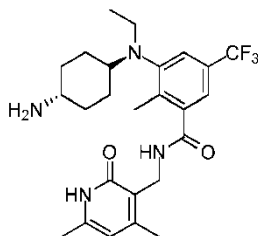
5 Se añadió ácido acético (0,85 g, 14,2 mmol) a una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,9 g, 2,40 mmol) y acetaldehído (0,21 g, 4,80 mmol) en dicloroetano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,53 g, 7,21 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. 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 lavaron con agua, se secaron y concentraron a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,8 g, 83%).

10 Etapa 3: Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



15 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,12 g, 2,97 mmol) a una disolución de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,80 g, 1,98 mmol) en etanol (8 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó utilizando HCl diluido hasta pH 6 y después se ajustó a pH 4 utilizando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron, dando el ácido respectivo (0,7 g). El ácido (0,7 g, 1,8 mmol) se disolvió luego en DMSO (10 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,54 g, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (1,40 g, 2,69 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 el producto bruto que se purificó a continuación por lavado con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (0,7 g, 74%).

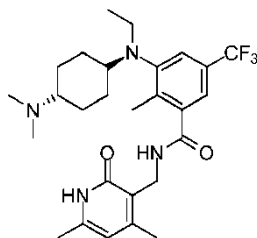
25 Etapa 4: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



30 A una disolución de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,7 g, 1,3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió disolución saturada de NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se

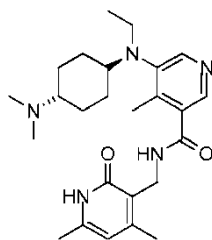
secaron sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,56 g, 98%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: 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-(trifluorometil)benzamida

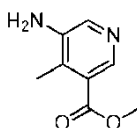


5
10
15
A una disolución de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida (0,5 g, 1,2 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió formalina (0,124 g, 4,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,63 g, 2,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la compleción, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida. El sólido bruto obtenido se lavó con acetonitrilo y éter para proporcionar el compuesto del título (0,4 g, 67%). LCMS: 507,45 (M + 1)⁺; HPLC: 96,81% (@ 210-370 nm) (R_t: 4,857; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

20 **Compuesto 390: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilnicotinamida**

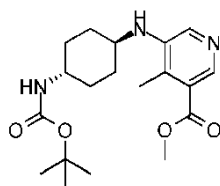


Etapa 1: Síntesis de 5-amino-4-metilnicotinato de metilo



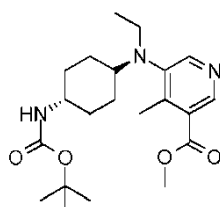
25 A una disolución agitada de ácido 5-amino-4-metilnicotínico (5,0 g, 32 mmol) en metanol (75 mL) se añadió H₂SO₄ (5 mL) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 12 h. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo utilizando EtOAc; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (4,1 g, 75%) que se utilizó sin purificación adicional.

30 Etapa 2: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-4-metilnicotinato de metilo



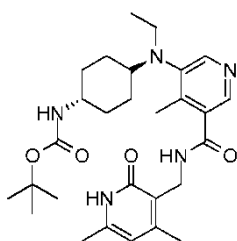
5 A una disolución agitada de 5-amino-4-metilnicotinato de metilo (1,20 g, 7,22 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (2,30 g, 10,8 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (2,59 g, 43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,59 g, 21,56 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 anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 25%).

10 Etapa 3: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-4-metilnicotinato de metilo



15 A una disolución agitada de 5-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)amino)-4-metilnicotinato de metilo (0,65 g, 1,79 mmol) y acetaldehído (0,39 g, 8,95 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (0,64 g, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,13 g, 5,33 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 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 79%).

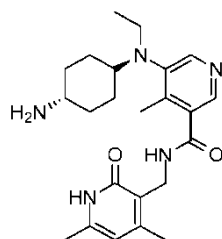
20 Etapa 4: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-4-metilpiridin-3-il)-(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



25 Se añadió NaOH acuoso (0,11 g, 2,81 mmol) a una disolución de 5-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-4-metilnicotinato de metilo (0,55 g, 1,40 mmol) en etanol (7 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y la mezcla se acidificó con HCl diluido hasta pH 6 y pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad, dando el ácido respectivo (0,5 g). A continuación, el ácido anterior (0,5 g, 1,3 mmol) se disolvió en DMSO (5 mL) y se añadió 3-amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,48 g, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (1,02 g, 1,58 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 74%).

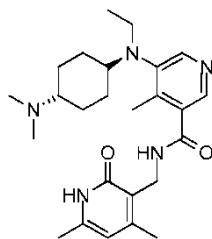
30

Etapa 5: Síntesis de 5-(((1r,r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metilnicotinamida



5 A una disolución agitada de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilpiridin-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (0,5 g, 0,97 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y el disolvente se separó a presión reducida. Disolución saturada de NaHCO₃ se añadió al residuo y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,35 g, 88%).

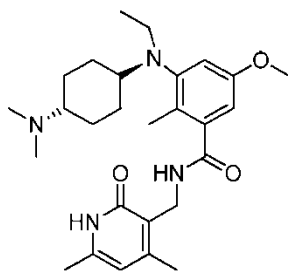
10 Etapa 6: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilnicotinamida



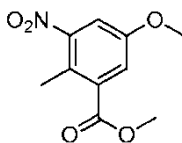
15 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metilnicotinamida (0,35 g, 0,85 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se añadió formalina (0,089 g, 2,96 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,45 g, 2,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la compleción, la mezcla se diluyó con agua y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante lavados con acetonitrilo y éter para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 80%). LCMS: 440,45 (M + 1)⁺; HPLC: 73,44% y 21,34% (@ 210-370 nm) (R_f: 3,769 y 3,965);

20 **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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

25 **Compuesto 308:** N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzamida

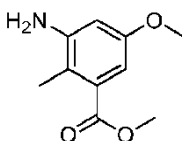


Etapa 1: Síntesis de 5-metoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



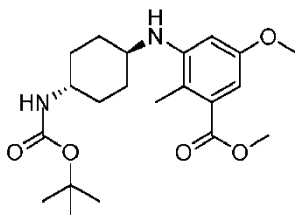
- 5 A una disolución agitada de ácido 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoico (1,50 g, 7,61 mmol) en DMF (15 mL) se añadió carbonato de sodio (3,23 g, 30,5 mmol) y yoduro de metilo (1,88 mL, 30,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (1,7 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

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



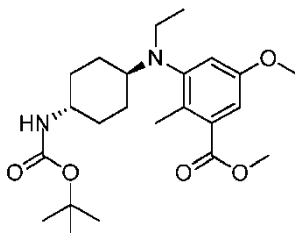
- 10 A una disolución agitada de 5-metoxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (1,7 g, 7,6 mmol) en etanol (20 mL) se añadió cloruro de amonio (1,7 g, 32 mmol) disuelto en agua (20 mL) y hierro en polvo (3,38 g, 60,44 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h, se filtró y el residuo se lavó bien con etanol caliente. El filtrado se concentró y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (1,2 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

- 15 Etapa 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo



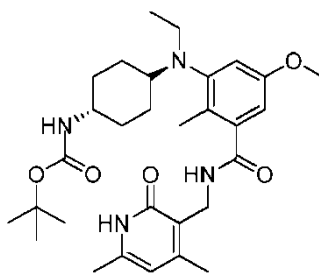
- 20 A una disolución agitada de 3-amino-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 6,15 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (1,70 g, 7,99 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió acético ácido (2,21 g, 36,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,91 g, 18,4 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 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 lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida. El material bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 14%).

- 25 Etapa 4: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo



5 A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (0,35 g, 0,89 mmol) y acetaldehído (0,2 g, 4,46 mmol) en dicloroetano (5 mL) se añadió ácido acético (0,32 g, 5,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,57 g, 2,67 mmol) a 0°C y la mezcla de 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 lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 80%).

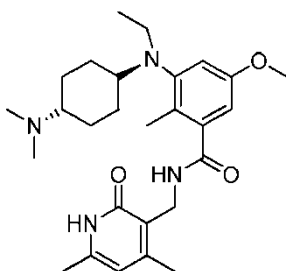
10 Etapa 5: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoi)-5-metoxi-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*.-butilo



15 Se añadió NaOH acuoso (0,06 g, 1,42 mmol) a una disolución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (0,3 g, 0,71 mmol) en etanol (4 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad para dar el ácido bruto (0,25 g).

20 El ácido (0,25 g, 0,62 mmol) se disolvió en DMSO (3 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,19 g, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (0,48 g, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se enfrió bruscamente vertiéndola en hielo, y la mezcla se extrajo con 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 (0,2 g, 60%).

Etapa 6: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-metoxi-2-metilbenzamida

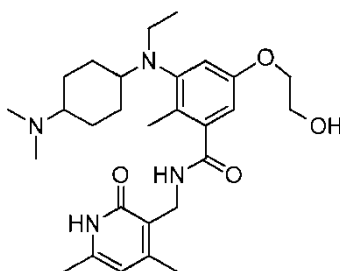


25 A una disolución de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoi)-5-metoxi-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*.-butilo (0,2 g, 0,37 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, se separó el disolvente a presión reducida y se añadió disolución saturada de NaHO₃. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto Boc-desprotegido (0,15 g.).

30 El compuesto Boc-desprotegido (0,15 g, 0,34 mmol) se disolvió en DCM (2 mL) y a ello se añadió formalina (0,035 g, 1,19 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió

5 triacetoxiborohidruro de sodio (0,18 g, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completarse la reacción, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,02 g, 12%). LCMS: 469,80 (M + 1)⁺; HPLC: 96,80% (@ 210-370 nm) (R_t: 3.802); **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 μL Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,09 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 0,801 (t, 3H).

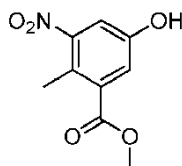
Compuesto 309: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(2-hidroxi-2-metilbenzamida)



Etapa 1: Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

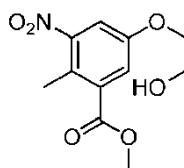
15 A una disolución agitada de ácido 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoico (3,50 g, 17,8 mmol) en metanol (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (3,9 mL, 53 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Tras la compleción, se separó el disolvente a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 80%).

Etapa 2: Síntesis de 5-(2-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo)



25 A una disolución agitada de 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 7,1 mmol) en ACN (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (4,6 g, 14 mmol) y 2-bromoetanol (2,5 mL, 35 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,35 g, 74%).

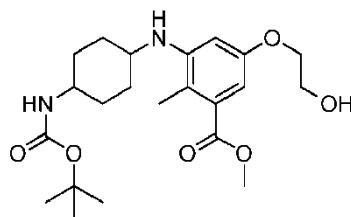
Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-(2-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo)



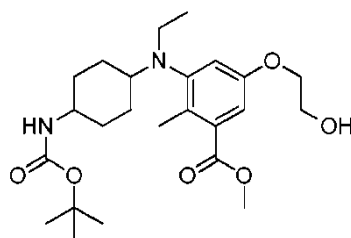
30

- 5 A una disolución agitada de 5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 5,88 mmol) en etanol (20 mL) se añadieron cloruro de amonio (1,5 g, 28 mmol) disuelto en agua (20 mL) y hierro en polvo (1,3 g, 23 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 3 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó bien con etanol caliente. El filtrado se concentró y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título bruto (1,3 g) que se utilizó directamente.

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

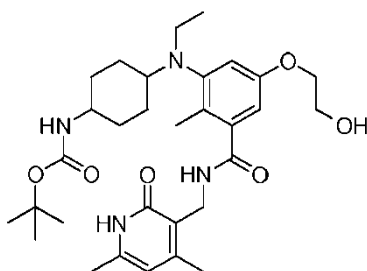


- 10 A una disolución agitada de 3-amino-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzoato de metilo (1,3 g, 5,77 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (1,6 g, 7,5 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (2,07 g, 34,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,7 g, 17 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 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 lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 82%) en forma de una mezcla de isómeros cis/trans.
- 15
- 20 Etapa 5: Síntesis de 3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzoato de metilo



- 25 A una disolución agitada de 3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 4,7 mmol) y acetaldehído (0,63 g, 14,2 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (1,7 g, 28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 g, 14,2 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 lavaron con agua, se secó y se concentró a presión reducida; el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 89%).
- 30

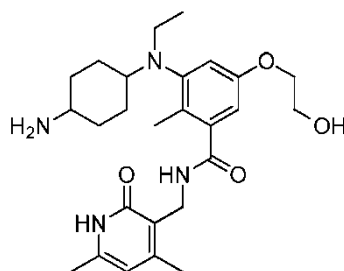
Etapa 6: Síntesis de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilfenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



Se añadió NaOH acuoso (0,25 g, 6,33 mmol) a una disolución de 3-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzoato de metilo (1,9 g, 4,2 mmol) en etanol (20 mL) y la mezcla 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 a pH 4 se ajustó 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 bruto correspondiente (1,8 g).

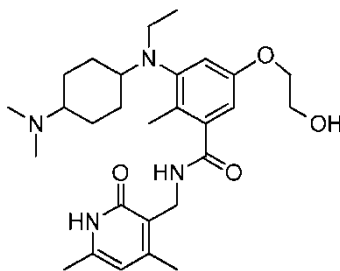
El ácido (1,8 g, 4,1 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (15 mL) y se añadió 3-(metilamino)-4, 6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,25 g, 8,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (3,22 g, 6,19 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después 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 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 (1,4 g, 59%).

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



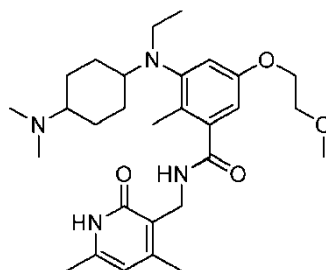
A una disolución de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilfenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (0,80 g, 1,40 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió disolución de NaHCO₃ saturada. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,5 g, 76%).

Etapa 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzamida

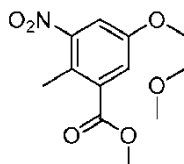


A una disolución de 3-((4-aminociclohexil)-(etil)-amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(2-hidroxietoxi)-2-metilbenzamida (0,30 g, 0,63 mmol) en DCM (3 mL) se añadió formalina (0,07 g, 2,23 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,34 g, 1,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante lavados con acetonitrilo y éter para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis/trans (0,25 g, 78%). LCMS: 499,55 (M + 1)⁺; HPLC: 51,61 y 47,78% (@ 210-370 nm) (R_t: 3,539 y 3,751); 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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,76 (m, 3H), 1,65 (bs, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,788 (bs, 3H).

15 **Compuesto 310: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzamida**

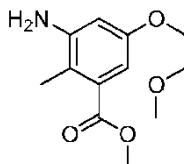


Etapa 1: Síntesis de 5-(2-metoxietoxi)-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



20 A una disolución agitada de 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (1,50 g, 7,61 mmol) en ACN (15 mL) se añadió carbonato de cesio (4,96 g, 15,2 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (1,57 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 68%).

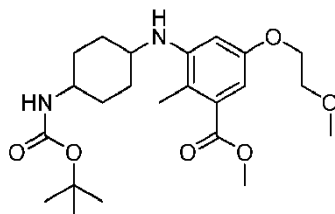
Etapa 2: Síntesis de 3-amino-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo



30 A una disolución agitada de 5-(2-metoxietoxi)-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (1,35 g, 4,83 mmol) en etanol (20 mL) se añadieron cloruro de amonio (1,35 g, 25,0 mmol) disuelto en agua (20 mL) y hierro en polvo (1,07 g, 19,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 3 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó bien con etanol caliente. El filtrado se concentró y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se

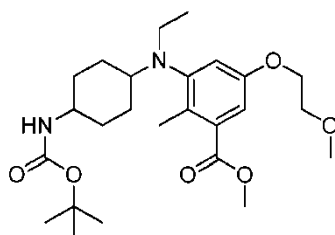
lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (1,23 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

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



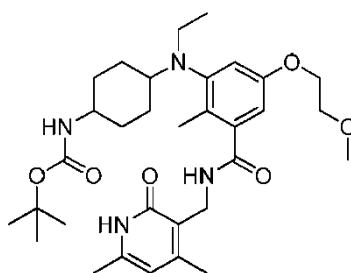
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (1,23 g, 5,14 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (1,42 g, 6,69 mmol) en dicloroetano (15 mL) se añadió ácido acético (1,8 g, 31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g, 15 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la
- 10 se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto de metilo del título (1,6 g, 72%) en forma de una mezcla de isómeros cis/trans que fue llevada como una mezcla hasta el compuesto final como una mezcla de isómeros cis/trans.

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



- 20 A una disolución agitada de 3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (1,60 g, 3,67 mmol) y acetaldehído (0,48 g, 10,9 mmol) en dicloroetano (20 mL) se añadió ácido acético (1,3 g, 22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,33 g, 11,0 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. 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 lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida, el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 94%).

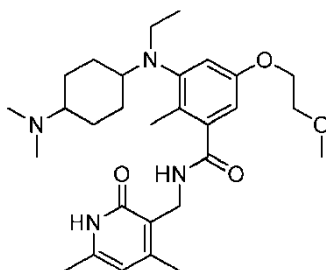
- 25 Etapa 5: Síntesis de (4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo



Se añadió NaOH acuoso (0,2 g, 5,3 mmol) a una disolución de 3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil-amino)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzoato de metilo (1,6 g, 3,5 mmol) en etanol (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 con HCl diluido hasta pH 6 y a pH 4 se ajustó con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se concentraron para dar el ácido bruto correspondiente (1,4 g).

El ácido (1,4 g, 3,1 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (15 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,95 g, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (2,4 g, 4,6 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con 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 proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 95%).

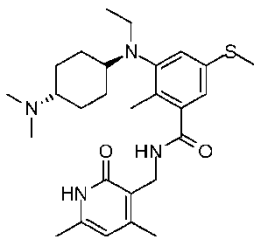
Etapa 5: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil-amino)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilbenzamida



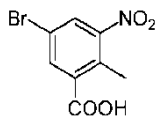
A una disolución de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil)-(etil-amino)-ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (1,2 g, 2,67 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió disolución saturada de NaHCO₃ al residuo. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/ DCM; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄; se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto Boc-desprotegido (0,78 g.).

El compuesto Boc-desprotegido (0,30 g, 0,62 mmol) se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió formalina (0,07 g, 2,33 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,33 g, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo, la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis/trans (0,02 g, 6,3%). LCMS: 513,60 (M + 1)⁺; HPLC: 44,48% y 50,77% (@ 210-370 nm) (R_t: 3,879 y 4,316); **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 μL, Tmp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,03 (bs, 2H), 3,61 (bs, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,65 (bs, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,78 (t, 3H, J=4 Hz).

Compuesto 311: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil-amino)-5-(etil)-2-metilbenzamida

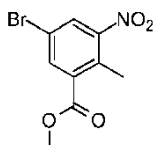


Etapa 1: Síntesis de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico



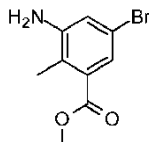
- 5 A una disolución agitada de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50,0 g, 276 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 mL) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43,4 g, 151,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó en vacío, dando el compuesto bruto deseado del título (71,7 g, 99,9%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

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

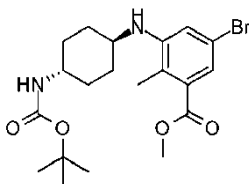


- 10 A una disolución agitada de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (285 g, 1104 mmol) en DMF (2,8 L) se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (626 g, 4415 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Después de la compleción, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se lavaron con agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. 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 blanquecino (290 g, rendimiento 97%). El compuesto aislado se tomó directamente en la siguiente etapa.
- 15

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

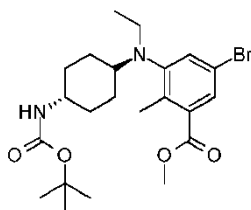


- 20 A una disolución agitada de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (290 g, 1060 mmol) en etanol (1,5 L) se añadió cloruro de amonio acuoso (283 g, 5290 mmol disuelto en agua 1,5 L). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 80°C, seguido de la adición de hierro en polvo (472 g, 8450 mmol) en porciones a 80°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Después de la compleción, la mezcla de reacción se filtró en caliente sobre 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 bicarbonato acuoso y 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 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (220 g, rendimiento 89%) de color pardo.
- 25

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

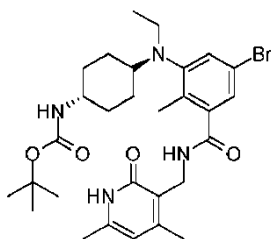
5 A una disolución agitada de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15,0 g, 617 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (17,1 g, 80,2 mmol) en dicloroetano (150 mL) se añadió ácido acético (22,2 g, 370 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39,3 g, 185 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 lavaron con agua, se secaron, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (10,5 g, 39%).

10 Etapa 5: Síntesis de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



15 A una disolución agitada de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (10,0 g, 22,7 mmol) y acetaldehído (2,99 g, 68 mmol) en dicloroetano (100 mL) se añadió ácido acético (8,18 g, 136 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14,5 g, 68,1 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, 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 lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (9,0 g, 84%).

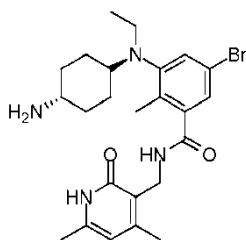
20 Etapa 6: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)-(etil)amino)-ciclohexil)carbomato de terc.-butilo



25 Se añadió NaOH acuoso (1,15 g, 28,8 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (9,0 g, 19 mmol) en etanol (100 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido bruto (8,6 g.).

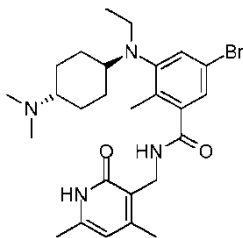
30 El ácido (8,6 g, 19 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (10 mL) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (5,74 g, 37,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (14,7 g, 2845 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron para obtener el material bruto que se purificó mediante lavado con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (10,2 g, 92%).

35 Etapa 7: Síntesis 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



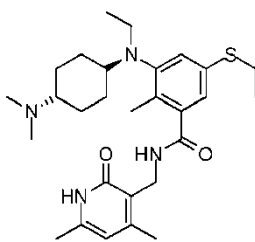
5 A una disolución de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de terc.-butilo (3,0 g, 5,10 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió al residuo una disolución saturada de NaHO₃. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM; las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera; se secaron sobre Na₂SO₄; se filtraron y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,2 g, 88%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 8: Síntesis 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



15 A una disolución de 3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida en (2,20 g, 4,50 mmol) en DCM (25 mL) se añadió formalina (0,49 g, 16,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,39 g, 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la compleción, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,3 g, 98%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 9: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-5-(etiltio)-2-metilbenzamida

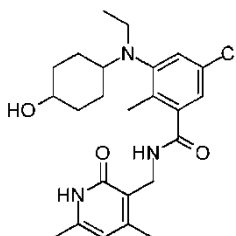


25 A una disolución agitada de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metilbenzamida (0,40 g, 0,77 mmol) en dioxano se añadió etanodiol (0,048 g, 0,77 mmol) y DIPEA (2,70 mL, 1,55 mmol) y la mezcla de reacción se purgó a continuación con argón durante 10 min. Luego, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,009 g, 0,038 mmol) y Xantphos (0,045 g, 0,077 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de la compleción de la reacción, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. 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 (0,17 g, 44%). LCMS: 499,55 (M + 1)⁺; HPLC: 99,30% (a 210-370 nm) (R_t: 4,264); 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B);); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H),

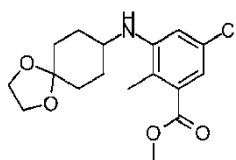
30

9,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4 Hz), 3,15-2,90 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, J=7,2), 0,78 (t, 3H, J=6 Hz).

5 **Compuesto 313: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxiciclohexil)-amino)-2-metilbenzamida**

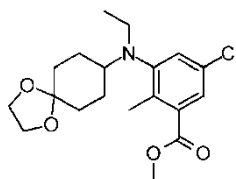


Etapa 1: Síntesis de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilamino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



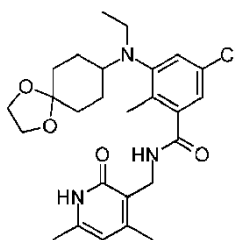
10 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) y 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (5,86 g, 37,8 mmol) en dicloroetano (50 mL) se añadió ácido acético (9,0 g, 150 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,9 g, 752 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 anhidro y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (6,6 g, 76%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(etil(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo



20 A una disolución agitada de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilamino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (6,6 g, 19 mmol) y acetaldehído (2,56 g, 58,4 mmol) en dicloroetano (70 mL) se añadió ácido acético (7,0 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12 g, 57 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 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 56%).

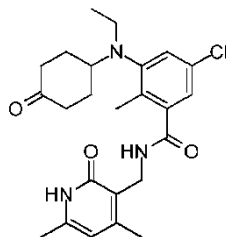
Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzamida



5 Se añadió NaOH acuoso (1,5 g, 38 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(etil(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (6,9 g, 19 mmol) en etanol (70 mL) y la mezcla 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 concentraron a sequedad para dar el ácido bruto (6,5 g).

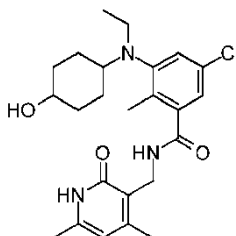
10 El ácido bruto (6,5 g, 18 mmol) se disolvió en DMSO (50 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (5,6 g, 37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (14,3 g, 27,5 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 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 (5,9 g 66%) que se usó directamente en la siguiente etapa.

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



15 A una disolución agitada de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)amino)-2-metilbenzamida (2,0 g, 4,1 mmol) en acetona: agua (14 mL + 6 mL) se añadió PTSA (3,1 g, 16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 70°C durante la noche. Tras la compleción, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,5 g, 83%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

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

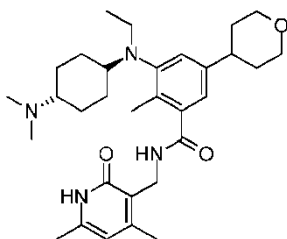


25 A una disolución agitada de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-oxociclohexil)amino)-2-metilbenzamida (0,30 g, 0,68 mmol) en MeOH se añadió NaBH₄ (0,038 g, 1,01 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Tras la compleción, la reacción se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida y el material bruto obtenido se purificó por medio de acetonitrilo y lavados con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (175 mg, 58%). LCMS: 446,35 (M + 1)⁺;

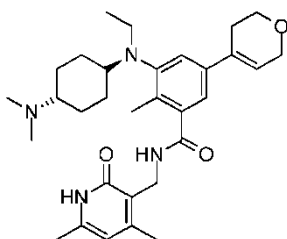
30

HPLC: 74,32% y 24,18% (@ 210-370 nm) (R_t : 5,157 y 5,276); **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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4 Hz), 3,33 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

Compuesto 315: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

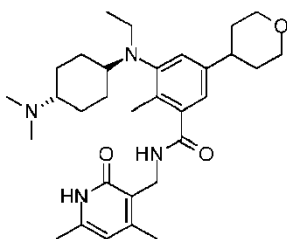


10 Etapa 1: Síntesis de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida



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 (0,30 g, 0,58 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,18 g, 0,88 mmol) en una mezcla de dioxano-agua, se añadió Na_2CO_3 (0,22 g, 2,07 mmol). La disolución se purgó con argón durante 15 min, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,067 g, 0,05 mmol) y la disolución se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. 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 compuesto del título (0,30 g, 98%).

Etapa 2: 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-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida

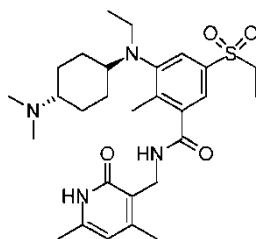


A una disolución agitada de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (0,3 g, 0,576 mmol) en metanol, se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10%/C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a presión de hidrógeno globo durante 1 hora. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el celite se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida, para dar un compuesto bruto que se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto diana N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-

(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida en forma de la sal de TFA (0,08 g, 26%).

5 LCMS: 523,60 (M + 1)⁺; HPLC: 48.41 + 51.05% (@ 210 nm-370 nm) (R_i: 3,93 y 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆) 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,07(s,1H), 6,86 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=2,8Hz), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 3H), 2,69 (s, 3H+3H), 2,19 (s, 3H+3H), 2,11 (s,3H), 1,99-1,86 (m,5H), 1,64 (m,4H), 1,42(m,3H), 1,25(m,2H), 0,79 (t, 3H).

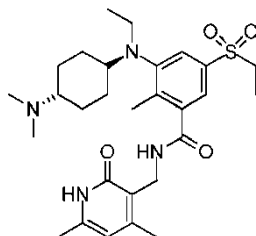
10 **Compuesto 319:** N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida



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

15 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 (0,4 g, 0,77 mmol) en dioxano se añadió etanodiol (0,048 g, 0,77 mmol) y DIPEA (2,7 mL, 1,55 mmol). La disolución se purgó con argón durante 10 min, se añadieron a ella Pd(OAc)₂ (0,009 g, 0,038 mmol) y Xantphos (0,045 g, 0,077 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. 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 proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 44%) LCMS: 499,55 (M + 1)⁺; HPLC: 99,30% (@ 210-370 nm) (R_i: 4,264); **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min;; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4 Hz), 3,15-2,90 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,20 (t, 3H, J=7,2), 0,78 (t, 3H, J=6 Hz).

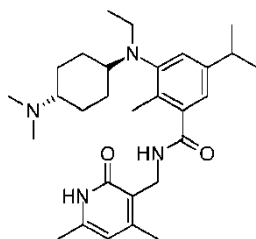
Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida



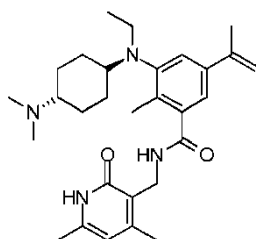
30 A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(etiltio)-2-metilbenzamida (0,085 g, 0,17 mmol.) en metanol se añadió oxona (0,105 g, 0,34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió agua 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 HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (0,07 g, 77%). LCMS: 531,60 (M + 1)⁺; HPLC: 89,24% (@ 210 nm-370 nm) (R_i: 4,082; 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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6 " 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29-4,28 (d, 2H, J= 4,8Hz), 3,0-3,20 (m, 4H), 2,60-2,80 (m, 8H), 2,27 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,90-2,0 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,40-1,50(m, 4H), 1,05-1,15 (t, 3H, J=7,6Hz), 0,75-0,85 (t, 3H, J=6,8Hz).

Compuesto 320: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-isopropil-2-metilbenzamida

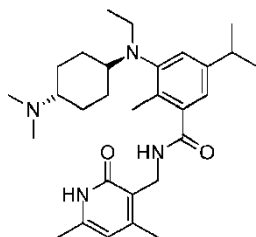


10 Etapa 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)benzamida



15 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 (0,30 g, 0,58 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,147 g, 0,875 mmol) en una mezcla de dioxano/agua se añadió Na_2CO_3 (0,22 g, 2,07 mmol) y la disolución se purgó con argón durante 15 min. A continuación se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,067 g, 0,058 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, 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 del título (0,20 g, 71%).

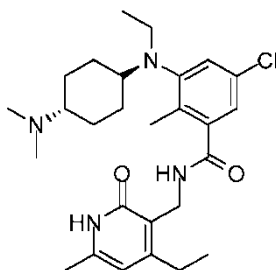
20 Etapa 2: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-isopropil-2-metilbenzamida



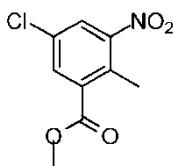
25 A una disolución agitada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(prop-1-en-2-il)benzamida (0,20 g, 0,41 mmol) en metanol se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10%/C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (presión de globo) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto resultante se purificó por HPLC prep., para dar el compuesto del título en forma de la sal de TFA (0,07 g, 35%). LCMS: 481,40 (M + 1) $^+$; HPLC: 97,01% (@ 210 nm-

370 nm) (R_f : 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 μ L, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,37 (bs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26-4,25 (d, 2H, J= 4,0Hz), 3,0-3,25 (m, 3H), 2,70-2,8 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-2,0 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,16-1,20 (d, 6H, J= 6,8Hz), 0,75-0,85 (t, 3H).

Compuesto 321: 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-2-metilbenzamida

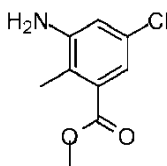


10 Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



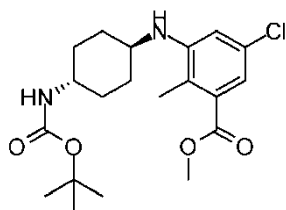
A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (126 g, 0,59 mol) en DMF (1,0 L) se añadieron carbonato de sodio (249 g, 2,34 mol) y yoduro de metilo (145 mL, 2,34 mol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 4 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo: hexano para proporcionar el compuesto del título (85 g, 63%). $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,25 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 3,9 (s, 1H), 2,4 (s, 1H).

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



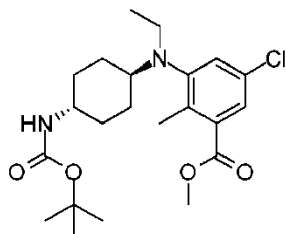
20 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (85 g, 0,37 mol) en etanol (425 mL) se añadieron cloruro de amonio (85 g, 112 mmol) disuelto en agua (425 mL) y hierro en polvo (169 g, 2,96 mol) con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 16 h, se filtró y el residuo se lavó bien con etanol caliente. El filtrado se concentró y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título bruto (70 g) que se utilizó directamente. $^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 6,8 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((terc.-butoxi-carbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo (12 g, 60 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de terc.-butilo (15,4 g, 72 mmol) en dicloroetano (120 mL) se añadió ácido acético (21 g, 360 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38,2 g, 180 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se lleva a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución de bicarbonato, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto, que fue entonces purificado en columna para dar el compuesto isómero *trans* del título 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxi-carbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (8,0 g, 33%).

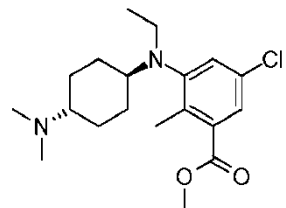
10 Etapa 4: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



15 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxi-carbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (11,4 g, 28,8 mmol) y acetaldehído (2,5 g, 56 mmol) en dicloroetano (120 mL) se añadió ácido acético (10,7 g, 169 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17,95 g, 84,6 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la compleción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución de bicarbonato, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material bruto, que fue entonces purificado en columna para dar el compuesto del título (9,8 g, 80%).

20

Etapa 5: Síntesis de 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

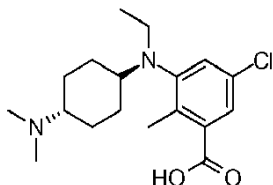


25 A una disolución agitada de 3-(((1r,4r)-4-((tert.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (9,8 g, 23 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C se añadió TFA (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la compleción, la reacción se concentró a sequedad. A continuación, el residuo se basificó con una disolución acuosa sat. de bicarbonato (100 mL) a pH 8 y la capa acuosa se extrajo con metanol al 20% en DCM (100 mL x 4). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se separó a presión reducida para dar la amina bruta (7,4 g) que se utilizó como tal para la siguiente reacción.

30 A una disolución agitada de la amina (7,4 g, 23 mmol) en DCM (70 mL) a 0°C, se añadió una disolución ac.al 37-41%.de formalina (2,4 g, 81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A

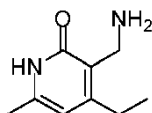
continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12,1 g, 57 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua. Se añadió MeOH (8 mL) y se separaron las capas. La extracción se realizó con MeOH al 10% en DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron y concentraron. El residuo se purificó en columna sobre alúmina básica para dar el compuesto del título (8,0 g, 99%).

5 Etapa 6: Síntesis de ácido 5-cloro-3-(ciclohexil((1r,4r)-4-(dimetilamino)-(etil)-amino)-2-metil-benzoico



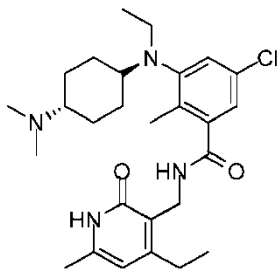
10 Se añadió NaOH acuosa (1,8 g, 45 mmol en 7 mL de H_2O) a una disolución de compuesto metil 3-(((1r,4r)-4-terbutoxicarbonil)amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (8,0 g, 23 mmol) en etanol (70 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 con ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, 99%).

Etapa 7: Síntesis de 3-aminometil-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

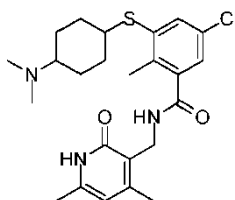


15 A una disolución de 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (eq 1) en metanol y disolución ac. de amoníaco (9: 1) se añadió una cantidad catalítica de Níquel Raney. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (presión de globo) durante 2-5 h. Al término de la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

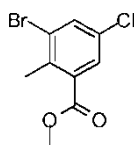
20 Etapa 8: Síntesis de 5-cloro-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-N-((4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



25 El ácido anterior, 5-cloro-3-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-benzoico, (1 eq) se disolvió en DMSO y se añadió 3-(aminometil)-4-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadieron PyBOP (1,5 eq.) y trietilamina (1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió entonces en hielo, y se extrajo con MeOH al 10% /DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para obtener el compuesto que se purificó por cromatografía en columna seguido por HPLC prep. para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (0,1 g, 70%).
 30 LCMS: 487,45 ($M + 1$)⁺; HPLC: 96,17% (@ 254 nm) (R_f : 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 μ L, Temp. Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,20-4,25 (d, 2H), 3,0-3,15 (m, 1H+2H), 2,60-2,75 (m, 1H+3H+3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,90-2,0 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,10-1,20 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 0,75-0,85 (t, 3H).

Compuesto 335: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)-2-metilbenzamida

Etapa 1: Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

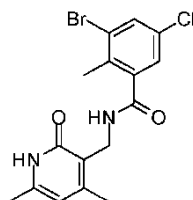


5

A una disolución agitada de CuBr_2 (12,3 g, 55,3 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió nitrito de terc.-butilo (7,77 g, 75,4 mmol) a 0°C y después 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (10,0 g, 50,3 mmol) disuelto en acetonitrilo a la misma. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 18 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (6,6 g, 50%).

10

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



15

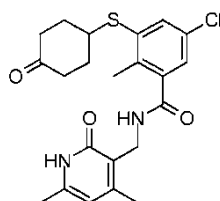
Se añadió NaOH acuoso (0,45 g, 11,4 mmol) a una disolución de 3-bromo-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (2,0 g, 7,6 mmol) en EtOH (20 mL) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y el residuo se acidificó usando HCl diluido hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 6. La fase acuosa se extrajo con metanol al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar respectivo ácido intermedio bruto (1,5 g).

20

El ácido (1,5 g, 6,2 mmol) se disolvió en DMSO (15 mL) y se añadieron 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,67 g, 12,43 mmol) y trietilamina (0,61 g, 6,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (4,81 g, 9,26 mmol) y la agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la compleción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El sólido suspendido se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante lavados con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (2,18 g, 92%).

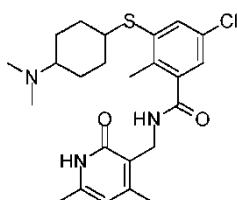
25

Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((4-oxociclohexil)tio)benzamida



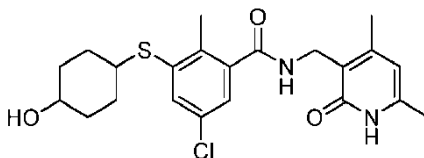
5 Una disolución de 3-bromo-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,35 g, 0,91 mmol), 4-mercaptociclohexanona (0,142 g, 1,09 mmol) y DIPEA (0,235 g, 1,82 mmol) en dioxano se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,01 g, 0,044 mmol) y Xantphos (0,052 g, 0,089 mmol) y el argón se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante la noche. Después de la compleción de la reacción, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. 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 proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 88%).

10 Etapa 4: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)-2-metilbenzamida

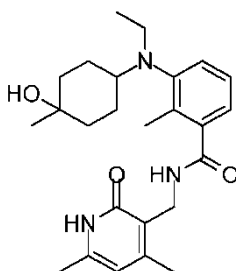
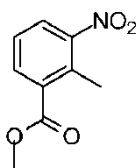


15 A una disolución agitada de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-((4-oxociclohexil)tio)benzamida (0,45 g, 1,03 mmol) y dimetilamina (0,14 g, 3,11 mmol) en dicloroetano (5 mL) se añadió ácido acético (0,37 g, 6,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,66 g, 3,11 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al término de la reacción, el disolvente se separó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la extracción se realizó con MeOH al 5%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,016 g, 3,3%). **Datos Analíticos:** LCMS: 462,35 (M + 1)⁺; HPLC: 89,00% (@ 210-370 nm) (R_t: 4,949; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75-2,08 (m, 8H).

25 **Compuesto 336: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-hidroxiciclohexil)tio)-2-metilbenzamida**



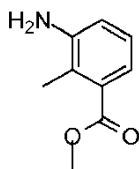
30 Este compuesto también se aisló como un producto adicional de la purificación del compuesto 335 (0,235 g, 50%) **Datos Analíticos de:** LCMS: 435,30 (M + 1)⁺; HPLC: 99,37% (@ 210-370 nm) (R_t: 5,900; **Método:** Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,58 (d, 1H, J=4 Hz), 4,24 (d, 2H, J=4 Hz), 4,13 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 4H), 0,87 (m, 2H).

Compuesto 339: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida**Etapa 1: Síntesis de 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo**

5

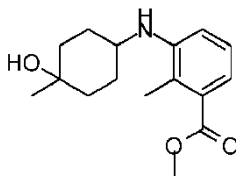
A una disolución de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (10,0 g, 55,0 mmol) en 120 ml de metanol se añadió H₂SO₄ conc. (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, el material bruto se neutralizó con una disolución sat.de NaHCO₃, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g).

10

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

15

A una disolución agitada de 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (10,0 g, 56,4 mmol) en 60 ml de etanol se añadieron cloruro de amonio (18,0 g, 338 mmol) disuelto en 60 mL de agua y hierro en polvo (18,8 g, 338,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y luego se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (7,0 g, 83%).

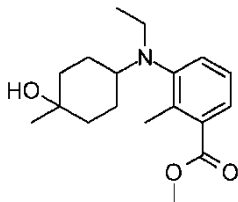
Etapa 3: Síntesis de 3-((4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

20

A una disolución agitada de 3-amino-2-metilbenzoato de metilo (1,5 g, 9,1 mmol) y 4-hidroxi-4-metilciclohexanona (1,51 ml, 11,8 mmol) en 10 ml de dicloroetano se añadió ácido acético (3,2 mL, 55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,78 g, 27,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

mezcla de reacción se neutralizó con una disolución sat. de NaHCO_3 , se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título, que fue llevada como una mezcla de isómeros cis y trans (1,4 g, 56%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexilo)amino)-2-metilbenzoato de metilo

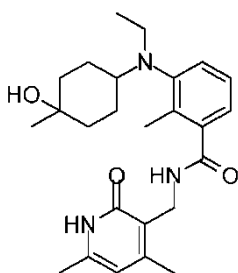


5

A una disolución agitada de 3-((4-hidroxi-4-metilciclohexilo)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1,4 g, 5,05 mmol) y acetaldehído (0,7 ml, 13 mmol) en 20 ml de dicloroetano se añadió ácido acético (1,7 mL, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g, 15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,42 g, 94%).

10

Etapa 5: síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida



15

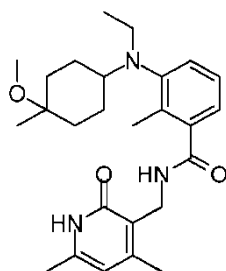
Una mezcla de 3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexilo)amino)-2-metilbenzoato de metilo (300 mg, 0,98 mmol) y NaOH (58 mg, 1,47 mmol) en 5 ml de etanol y agua (3: 2) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 270 mg del ácido bruto. El ácido bruto (270 mg, 0,92 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (282 mg, 1,85 mmol), PyBOP (717 mg, 1,38 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,92 mmol) se agitaron en 3 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida en forma de una mezcla de isómeros (120 mg, 30%). LCMS: 426,45 ($M + 1$)⁺; HPLC: 62,09 y 33,24% (@ 210-370 nm) (R_t: 3,982 y 4,164; **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 μ L, Temp. Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=4 Hz), 4,15 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H), 1,35-1,15 (m, 4H), 1,08 y 1,03 (s, 3H), 0,87 y 0,77 (t, 3H).

20

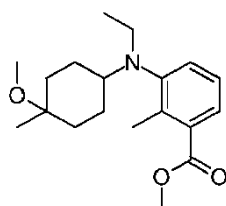
25

30

Compuesto 340: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

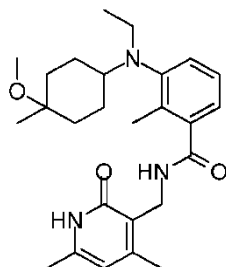


Etapa 1: Síntesis de 3-(etil(4-metoxi-4-metilciclohexilo)amino)-2-metilbenzoato de metilo



5 A una disolución enfriada de 3-(etil(4-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (300 mg, 0,98 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (235 mg, 5,89 mmol) en porciones seguido de yoduro de metilo (0,61 ml, 9,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 0°C se enfrió bruscamente con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar 300 mg del compuesto del título bruto.

10 Etapa 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

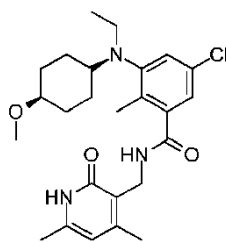


15 Una mezcla de 3-(etil(4-metoxi-4-metilciclohexilo)amino)-2-metilbenzoato de metilo (300 mg, 0,94 mmol) y NaOH (56 mg, 1,41 mmol) en 5 ml de etanol y agua (4: 1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 280 mg del ácido crudo. Una mezcla del ácido bruto (280 mg, 0,91 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (279 mg, 1,83 mmol), PyBOP (716 mg, 1,37 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,91 mmol) en DMSO (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta formar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título

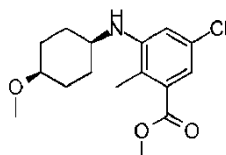
20 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)-2-metilbenzamida en forma de una mezcla de isómeros (70 mg, 17%). LCMS: 440,45 (M + 1)⁺; HPLC: 45,77 y 48,47% (@ 210-370 nm) (R_t: 4,297 y 4,430; **Método:** Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05% en agua / B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,15 (bs, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=2,8 Hz), 3,10-2,90 (m, 7H), 2,19 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,72-1,10 (m, 8H), 1,08 y 0,99 (s, 3H), 0,77 (t, 3H).

25

Compuesto 344: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

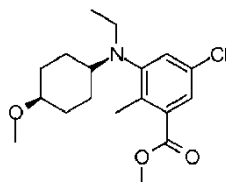


Etapa 1: Síntesis de 5-cloro-3-(((1S,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



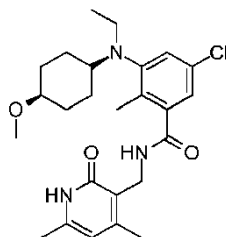
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 5,0 mmol) y 4-metoxiciclohexanona (1,28 g, 10,0 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió ácido acético (1,8 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g, 15 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, 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 a presión reducida. El material bruto
- 10 obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el isómero cis del compuesto del título se aisló como el producto isómero menos polar (0,60 g, 38%). El isómero trans también fue llevado para producir el correspondiente producto trans final, compuesto 343.

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(etil((1S,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



- 15 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(((1S,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,60 g, 1,92 mmol) y acetaldehído (0,25 g, 5,78 mmol) en dicloroetano (10 mL), se añadió ácido acético (0,69 g, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,22 g, 5,78 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la compleción, 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 a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el
- 20 compuesto del título (0,60 g, 92%).

Etapa 3: Síntesis de 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1S,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

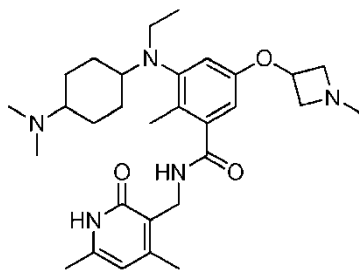


25

Se añadió NaOH acuoso (0,07 g, 1,76 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(etil((1s,4s)-4-metoxiciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0,4 g, 1,17 mmol) en etanol (5 mL) y la mezcla 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 ajusta con ácido cítrico a pH 4. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se concentraron a sequedad dando el ácido bruto respectivo (0,35 g).

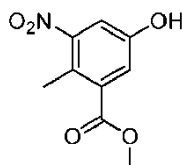
El ácido bruto anterior (0,35 g, 1,1 mmol) se disolvió en DMSO (4 mL) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,33 g, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió PyBOP (0,84 g, 1,61 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Después de la compleción de la reacción, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,55 g, 79%). LCMS: 460,30 (M + 1)⁺; HPLC: 97,37% (@ 210-370 nm) (R_t: 5,026; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,44 (bs, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,27 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (q, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J=6 Hz).

Compuesto 349: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-Il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)etil)amino)-2-metil-5-((1-metilazetidín-3-Il)oxl)benzamida



20

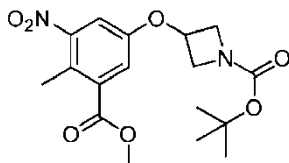
Etapla 1: Síntesis de 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo



A una disolución agitada de ácido 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoico (3,50 g, 17,8 mmol) en metanol (40 mL) se añadió cloruro de tionilo (3,9 mL, 53 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso al residuo que se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 80%).

25

Etapla 2: Síntesis de 3-(3-(metoxicarbonil)-4-metil-5-nitrofenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo

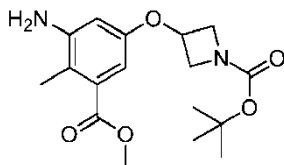


A una disolución agitada de 5-hidroxi-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (1,5 g, 7,1 mmol) en ACN (15 mL) se añadieron carbonato de cesio (4,64 g, 14,2 mmol) y 3-iodoazetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (3,0 g, 11 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con agua

30

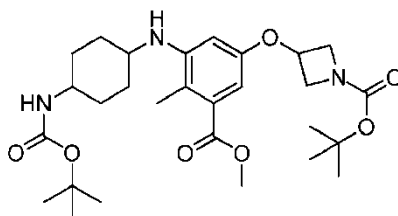
y la extracción se llevó a cabo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 46%).

Etapa 3: Síntesis de 3-(3-amino-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo



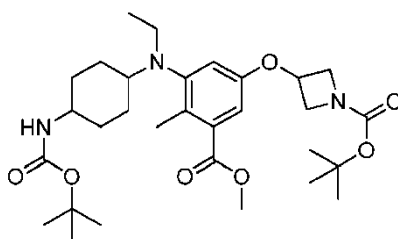
5 A una disolución agitada de 3-(3-(metoxicarbonil)-4-metil-5-nitrofenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (1,0 g, 2,7 mmol) en metanol (10 mL) se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10%/C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 3 horas. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite que se lavó adicionalmente con metanol. Los filtrados reunidos se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,90 g, 98%).

Etapa 4: Síntesis de 3-(3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo



15 A una disolución agitada de 3-(3-amino-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (0,90 g, 2,67 mmol) y (4-oxociclohexil) carbamato de terc.-butilo (0,741 g, 3,47 mmol) en dicloroetano (10 mL) se añadió ácido acético (0,96 g, 16,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 8,0 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la compleción, 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 lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 63%) en forma de una mezcla de isómeros cis/trans.

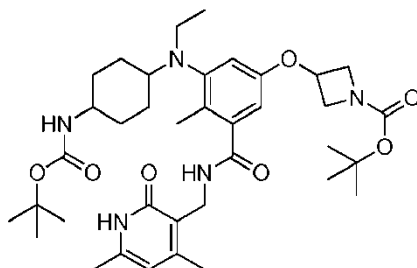
Etapa 5: Síntesis de 3-(3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo



25 A una disolución agitada de 3-(3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (0,90 g, 1,69 mmol) y acetaldehído (0,22 g, 5,06 mmol) en dicloroetano (10 mL), se añadió ácido acético (0,61 g, 10 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,07 g, 5,05 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 lavaron con agua, se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (0,85 g).

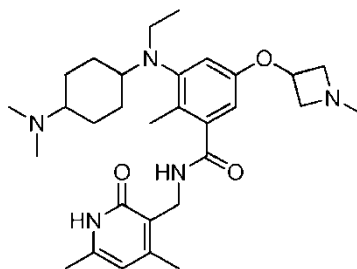
Etapa 6: Síntesis de 3-(3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo



5 Se añadió NaOH acuoso (0,12 g, 3,03 mmol) a una disolución de 3-(3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(metoxicarbonil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (0,85 g, 1,52 mmol) en etanol (10 mL) y la mezcla 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 con ácido cítrico a pH 4. La extracción se llevó a cabo utilizando acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando el ácido respectivo (0,75 g).

10 El ácido anterior (0,75 g, 1,37 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (7 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,42 g, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió a ello PyBOP (1,06 g, 2,05 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. Después de la compleción, la mezcla de reacción se vertió en hielo, se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 85%).

Etapa 7: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-((1-metilazetidín-3-il)oxi)benzamida

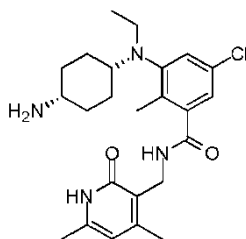


20 A una disolución agitada enfriada de 3-(3-((4-((terc.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenoxi)azetidín-1-carboxilato de terc.-butilo (0,80 g, 1,17 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró a presión reducida y se añadió al residuo disolución saturada de NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10%/DCM y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto intermedio Boc-desprotegido (0,5 g).

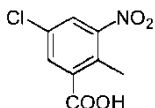
25 El compuesto intermedio anterior (0,5 g, 1,0 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL) y se añadió formalina (0,16 g, 5,33 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,55 g, 2,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización, el disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo. La extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 10% DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 5,5%).

LCMS: 524,55 (M + 1)⁺; HPLC: 37,93 + 61,46% (@ 210-370 nm) (R_t: 3,462 y 3,810; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,69 (bs, 1H), 4,24 (bs, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,08-2,92 (m, 4H), 2,33-2,11 (m, 20H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,35-1,29 (m, 4H), 0,77 (t, 3H).

Compuesto 119: 3-(((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

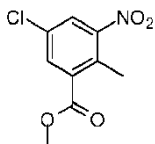


10 Etapa 1: Síntesis de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico



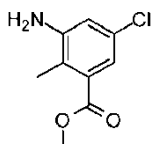
15 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (4,0 g, 24 mmol) en H₂SO₄ (27 mL) a -10°C se añadió una disolución de nitración que comprende HNO₃ concentrado (3,3 g, 53 mmol) disuelto en H₂SO₄ concentrado (4,4 mL). La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 3 h y se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para dar el compuesto del título (4,95 g, 99%).

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



20 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (6,75 g, 31,3 mmol) en DMF (33 mL) se añadieron carbonato de sodio (13,2 g, 125 mmol) y yoduro de metilo (17,8 g, 125 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 84%).

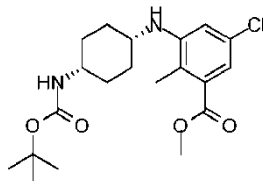
Etapa 3: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-metil benzoato de metilo



25 A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6,0 g, 26 mmol) en etanol (60 mL) se añadió una disolución de cloruro de amonio (6,0 g, 112 mmol) en agua (60 mL) y hierro en polvo (11,9 g, 208 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla resultante se filtró a través de celite seguido de

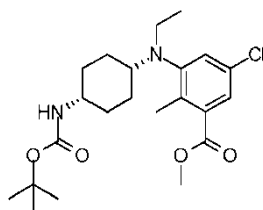
extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto (5,0 g).

Etapa 4: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



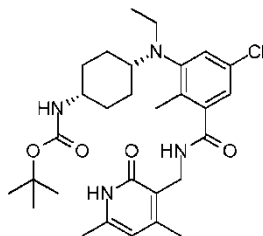
- 5 A una disolución agitada de 3-amino-5-cloro-2-metilo-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 25 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de *tert.*-butilo (6,95 g, 32,7 mmol) en dicloroetano (25 mL), se añadió ácido acético (9,0 g, 150 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,97 g, 75,4 mmol) y la reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5,2 g (52%) del compuesto del título que eluye primero, producto isómero *cis* 3-(((1s,4s)-4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo y 3,5 g (35%) del isómero más polar, producto isómero *trans* 3-(((1r,4r)-4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo.

Etapa 5: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo



- 15 A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,20 g, 13,1 mmol) y acetaldehído (1,15 g, 26,3 mmol) en dicloroetano (15 mL), se añadió ácido acético (4,72 g, 78,8 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,35 g, 39,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se
- 20 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,3 g, 99%).

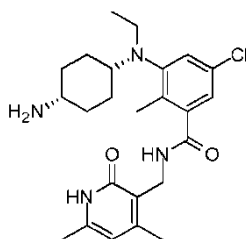
Etapa 6: Síntesis de ((1s,4s)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil) carbamato de *tert.*-butilo



- 25 A una disolución agitada de 3-(((1s,4s)-4-((*tert.*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,20 g, 12,2 mmol) en etanol (15 mL) se añadió una disolución acuosa de NaOH (0,73 g, 18,4 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, se concentró a presión reducida y después se acidificó a pH 4 mediante la adición de HCl diluido seguido de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido bruto correspondiente (4,4
- 30 g). A una disolución agitada del ácido (4,4 g, 10,7 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (3,25 g, 21,4

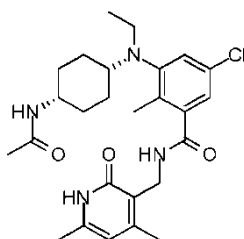
mmol) y trietilamina (1,08 g, 10,70 mmol) en DMSO (15 mL) se añadió PyBOP (8,34 g, 16,05 mmol) a 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (4,20 g, 72%). LCMS: 548,40 (M + 1)⁺; HPLC: 98,62% (@ 254 nm) (R_t: 5,736; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,47 (bs, 1H), 3,00-3,02 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

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

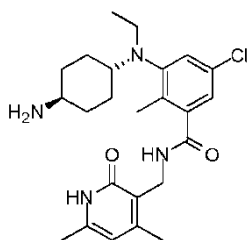


A una disolución agitada de ((1,4*s*)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil) carbamato de *tert*-butilo (0,60 g, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso seguido de extracción con MeOH al 20%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró para dar el compuesto del título (0,5 g, 100%). LCMS: 445,30 (M + 1)⁺; HPLC: 99,3% (@ 254 nm) (R_t: 4,524; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,21 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 2,99-3,04 (m, 2H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75-1,77 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 6H), 0,79 (t, 3H, J=6,8 Hz).

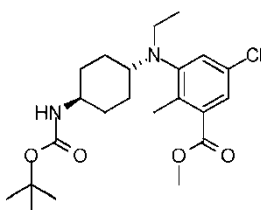
Compuesto 121: 3-(((1*s*,4*s*)-4-acetamidociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



A una disolución agitada de 3-(((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,30 g, 0,68 mmol) y EDCI.HCl (0,194 g, 1,01 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron HOBt (0,091 g, 0,675 mmol) y ácido acético (0,081 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h se añadió agua y la mezcla se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 30%). LCMS: 487,30 (M + 1)⁺; HPLC: 91,72% (@ 254 nm) (R_t: 4,585; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,22 (t, 1H), 7,75 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,15 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,69 (bs, 1H), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,69-1,71 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 6H), 0,79 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Compuesto 120: 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

Etapa 1: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

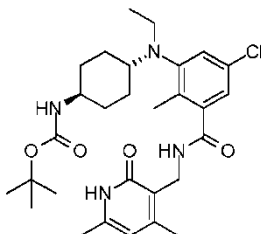


5

A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,5 g, 8,8 mmol) preparado como se describe arriba y acetaldehído (0,77 g, 17,7 mmol) en dicloroetano (15 mL) se añadió ácido acético (3,17 g, 53 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,61 g, 26,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla 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 el compuesto del título (3,5 g, 93%).

10

Etapa 2: Síntesis de (((1*r*,4*r*)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil) carbamato de *tert*.-butilo



15

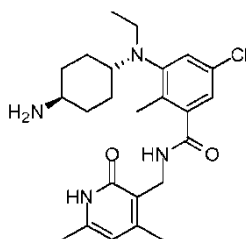
A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*.-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (3,50 g, 8,23 mmol) en etanol (15 mL) se añadió una disolución acuosa de NaOH (0,49 g, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h, se concentró a presión reducida y se acidificó a pH 4 mediante la adición de HCl diluido seguido de disolución de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se secaron bajo presión reducida para dar el ácido bruto correspondiente (3,2 g). A una disolución agitada del ácido (3,2 g, 7,8 mmol) se añadieron 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (2,36 g, 15,6 mmol) y trietilamina (0,79 g, 7,8 mmol) en DMSO (15 mL), se añadió PyBOP (6,07 g, 11,7 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 sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 70%). **Datos Analíticos:** LCMS: 545,25 (M + 1)⁺; HPLC: 99,92% (@ 254 nm) (R_t: 5,677; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=7,2 Hz), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 3,14 (bs, 1H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67-1,76 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (m, 9H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J=6 Hz).

20

25

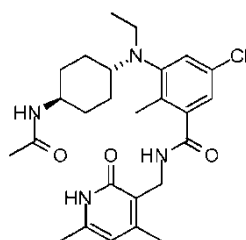
30

Etapa 3: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



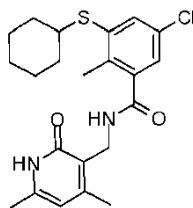
5 A una disolución agitada de (((1*r*,4*r*)-4-((5-cloro-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de *terc.*-butilo (0,6 g, 1,10 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió TFA (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con MeOH al 20%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por
10 cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título (0,40 g, 81%). LCMS: 445,18 (M + 1)⁺; HPLC: 98,13% (@ 254 nm) (R_t: 4,096; **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantener posición durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,22 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4 Hz), 3,00-3,01 (m, 2H), 2,59 (m, 1H),
15 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,97-1,00 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J=6 Hz). [1H fusionado en pico disolvente].

Compuesto 122: 3-(((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



20 A una disolución agitada de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,30 g, 0,68 mmol) y EDCI.HCl (0,19 g, 1,0 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron HOBT (0,09 g, 0,68 mmol) y ácido acético (0,081 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron dando el material bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice obtener para proporcionar el compuesto del título (0,10 g, 30%). LCMS: 487,25 (M + 1)⁺; HPLC: 92,95% (@ 254 nm) (R_t: 4,445;
25 **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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,64 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,14 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,41-3,43 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74 (t, 7H, J=18 Hz), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,07-1,12 (m, 2H), 0,77 (t, 3H, J=6,8 Hz).
30

Compuesto 207: 5-cloro-3-(ciclohexiltio)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



Etapa 1: Síntesis de 3-bromo-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo

5 A una disolución agitada de CuBr_2 (12,3 g, 55,3 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió nitrito de t-butilo (7,79 g, 75,4 mmol) a 0°C . A esta disolución se añadió 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (10 g, 50,3 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y se agitó a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras la compleción, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución ac. de NH_4Cl y se secó sobre sulfato de sodio, después se concentró a presión reducida. La columna de purificación de gel de sílice proporcionó el compuesto del título (6,6 g, 50%).

Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-3-(ciclohexiltio)-2-metilbenzoato de metilo

10 A una disolución agitada de 3-bromo-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,79 mmol) en 1,4-dioxano se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,98 g, 7,59 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 min, luego se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,042 g, 0,189 mmol), Xanthphos (0,22 g, 0,38 mmol) y ciclohexiltio (0,44 g, 3,79 mmol) a la misma de forma secuencial y de nuevo se purgó con argón durante 10 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Tras la compleción, se añadió agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La
15 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el producto se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 83%)

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

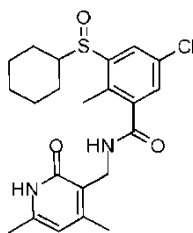
20 Se añadió NaOH acuoso (0,2 g en 2,5 mL de H_2O , 5,02 mmol) a una disolución de 5-cloro-3-(ciclohexiltio)-2-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,35 mmol) en etanol (10 mL) y la disolución se agitó a 60°C durante 1 h. Después de la compleción de la reacción, el etanol se separó a presión reducida y la capa acuosa se acidificó usando HCl diluido a pH 6 y a continuación ácido cítrico, a pH 4. El producto se extrajo utilizando metanol al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se concentraron para dar el ácido respectivo (0,91 g, 95%).

25 El ácido anterior (0,91 g, 3,2 mmol) se disolvió a continuación en DMSO (2 mL) y a ello se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,974g, 6,41 mmol) y trietilamina (0,65 g, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de la adición de PyBOP (2,5 g, 4,8 mmol) a la misma y se continuó agitando durante toda la noche. Después de la compleción de la reacción, la disolución se vertió en hielo y el producto se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron, se concentraron para obtener el producto bruto. La purificación por lavados de disolvente proporcionó el compuesto del título (1,3 g, 93%).

30 Datos Analíticos: LCMS: 419,2 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98,38% (@ 254 nm) (R_t : 7,989; 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 μL , Temp. Col.: 30°C ; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24-4,25 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 5H), 2 protones fusionados en pico disolvente.

35

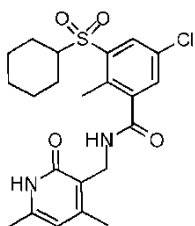
Compuesto 208: 5-cloro-3-(ciclohexilsulfinil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



5 A una disolución agitada de 5-cloro(ciclohexiltio)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,2 g, 0,48 mmol) en DCM (7 mL) a 0°C se añadió m-CPBA (0,098 g, 0,57 mmol) y se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se monitorizó por TLC. Después de la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ aqs. El producto se purificó mediante lavados de disolvente para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 82,3%).

10 Datos Analíticos: LCMS: 435,1 (M + 1)⁺; HPLC: 92,68% (@ 220 nm) (R_t: 5,996; 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 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,44 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85-1,93 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 3H).

Compuesto 209: 5-cloro-3-(ciclohexilsulfonil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

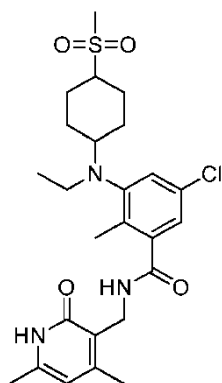


15 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(ciclohexiltio)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0,1 g, 0,238 mmol) en DCM (4 mL) a 0°C se añadió m-CPBA (0,082 g, 0,48 mmol) y se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se monitorizó por TLC. Después de la compleción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ ac. El producto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (0,075 g, 23%).

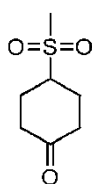
20 Datos Analíticos: LCMS: 451,1 (M + 1)⁺; HPLC: 83,44% (@ 254 nm) (R_t: 6,547; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0,05 % en agua / B; de TFA al 0,05% en acetonitrilo; Vol. Iny.: 10 μL, Temp. Col.: 30°C; Caudal: 1,4 mL/min; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, mantenido durante 1,5 min, 9,51-12 min 5% B); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,44 (bs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,51 (d, 2H, J = 4Hz), 2,94-3,00 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,21 (m, 3H).

25

Compuesto 416: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1s,4s)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

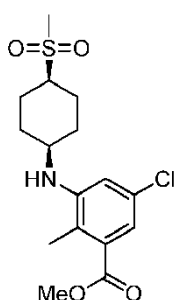


Etapa 1: Síntesis de 4-metanosulfonilciclohexan-1-ona



5 Una disolución que contiene (buta-1,3-dien-2-iloxi)(trimetil)silano (12,5 mL, 70,7 mmol) en tolueno (50 ml), se trató con (metilsulfonil)etano (4,1 ml, 47,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 76 horas. Tiempo después del cual, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (120 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró en vacío y el residuo resultante se disolvió en MeOH (8 ml) con enfriamiento (hielo agua). Después se trató con TFA (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otros 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea (MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) cartucho de 100 g de SNAP en el Biotage Isolera para dar 1,2 g del compuesto del título (14%) en forma de un aceite amarillo espeso. LC-MS 94%, 0,39 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 177,0 (ELS visible solo). ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,24 – 3,32 (m, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 2,62 – 2,70 (m, 2 H) 2,50 – 2,56 (m, 2 H) 2,38 – 2,45 (m, 2 H) 2,07 – 2,18 (m, 2 H).

15 Etapa 2: Síntesis de 5-cloro-2-metil-3-(((1s,4s)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)benzoato de metilo

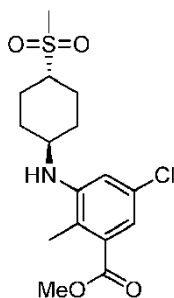


20 A una disolución agitada de 4-metanosulfonilciclohexan-1-ona (94%, 0,56 g, 3,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) bajo globo de nitrógeno, se añadió 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (0,60 g, 3,0 mmol), seguido de ácido acético (1,0 ml, 18,0 mmol). La disolución se agitó durante 50 minutos antes de la adición en porciones de triacetoxiborohidruro de sodio (1,9 g, 9,0 mmol) durante 4 horas. La suspensión resultante se agitó durante la noche antes de la adición de 4-metanosulfonilciclohexan-1-ona (0,28 g, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,96 g, 4,5 mmol) durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se agitó durante otras 67 horas adicionales antes de la adición de agua desionizada (40 ml) a la mezcla de reacción y la neutralización (pH 8) por la adición gradual de NaHCO₃ sólido (4,8 g). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se pre-absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de resolución

instantánea (acetato de etilo al 0-55% heptanos) cartucho de 100g de SNAP en el Biotage Isolera para dar el compuesto del título (131 mg, 12%). LC-MS 96%, 2,09 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 359,85, 360,85, 361,90, 362,85; ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,12 (br. s., 1 H) 6,68 (br. s., 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,82 (br. s., 1 H) 3,71 (br. s., 1 H) 2,93 – 3,02 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,03 – 2,18 (m, 4 H) 1,91 – 2,02 (m, 2 H) 1,71 – 1,83 (m, 2 H).

5

El otro isómero 5-cloro-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)benzoato de metilo se aisló también

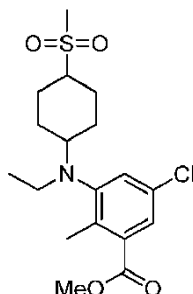


(92 mg, 8%), LC-MS 96%, 2,06 min (3,5 minutos método LC-MS), m/z = 359,85, 360,90, 361,90, 362,85; ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,11 (br. s., 1 H) 6,68 (br. s., 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,62 (br. s., 1 H) 3,27 – 3,36 (m, 1 H) 2,84 – 2,95 (m, 4 H) 2,32 – 2,42 (m, 4 H) 2,24 (br. s., 3 H) 1,72 – 1,85 (m, 2 H) 1,27 – 1,35 (m, 2 H).

10

La asignación de cis y trans a partir de experimentos de RMN adicionales no se pudo realizar y la asignación es arbitraria.

Etapas 3: Síntesis de 5-cloro-3-(etil((1*s*,4*s*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



15

A una disolución agitada de 5-cloro-2-metil-3-(((1*s*,4*s*)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)benzoato de metilo (246 mg, 0,68 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (6,0 ml), se añadió acetaldehído (115 μl , 2,1 mmol), seguido de ácido acético (235 μl , 4,1 mmol). La reacción se agitó durante 35 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (435 mg, 2,1 mmol) en porciones durante 50 minutos y la reacción se agitó durante una noche y después se trató con acetaldehído (115 μl , 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (435 mg, 2,1 mmol) en porciones durante 1 hora y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió acetaldehído (229 μl , 4,1 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 horas, seguida por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (869 mg, 4,1 mmol) en porciones durante 1,5 horas y se continuó agitando durante la noche. Se añadió acetaldehído (229 μl , 4,1 mmol) junto con 1,2-dicloroetano (4,0 ml) para ayudar a la disolución y la reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (869 mg, 4,1 mmol) en porciones durante 2 horas y la agitación se continuó durante el fin de semana. Se añadió acetaldehído (229 μl , 4,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 horas, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (869 mg, 4,1 mmol) en porciones iguales durante 1 hora, junto con 1,2-dicloroetano (5,0 ml) y se continuó agitando durante la noche. Se añadió acetaldehído (382 μl , 6,8 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 horas, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 g, 6,8 mmol) en porciones iguales a lo largo de 4 horas, junto con 1,2-dicloroetano (10 ml) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se neutralizó (a pH 8) mediante la adición gradual de NaHCO_3 sólido (5,79 g). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

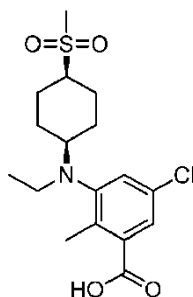
20

25

30

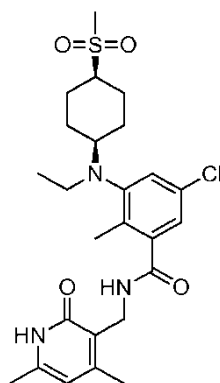
con CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se pre-absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Heptanos 0-50%) cartucho de 10 g SPNAP en el Biotage Isolera para dar el compuesto del título (140 mg, 51%) en forma de un sólido vítreo incoloro. LC-MS 97%, 2,29 min (3 minutos método LC-MS), m/z = 387,95, 388,95, 389,90, 390,95. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,59 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,45 (br. s., 1 H) 3,01 (m, 2 H) 2,86 – 2,95 (m, 1 H) 2,82 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,08 (br. s., 2 H) 1,94 (br. s., 2 H) 1,86 (br. s., 2 H) 1,46 – 1,54 (m, 2 H) 0,89 (t, $J=7,01$ Hz, 3 H).

Etapa 4: Síntesis de ácido 5-cloro-3-(etil((1s,4s)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoico



10 A una disolución agitada de 5-cloro-3-(etil((1s,4s)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (140 mg, 0,36 mmol) en THF (5,0 ml) y MeOH (0,3 ml) se añadió una disolución de NaOH 4 M (2,7 ml). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 21 horas y después se trató con NaOH 4 M (0,9 ml, 3,6 mmol) y se continuó el calentamiento durante otras 4 horas. Tiempo después del cual, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y después se concentró en vacío. El residuo acuoso resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml) y éter (20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 mediante la adición de HCl 1 M (aq) (13 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío para dar el compuesto del título (122 mg, 80% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LC-MS 89%, 4,03 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 373,95, 374,90, 375,95, 377,00. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,77 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 3,47 (br. s., 1 H) 3,03 (br. s., 2 H) 2,88 – 2,97 (m, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 2,60 (s, 3H) 2,12 (br. s., 2 H) 1,96 (br. s., 2 H) 1,88 (br. s., 2 H) 1,55 (br. s., 2 H) 0,91 (t, $J=7,01$ Hz, 3 H). Se asumió que 1 x ArH estaba bajo el pico de CDCl_3 y el pico de CO_2H tampoco era visible.

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

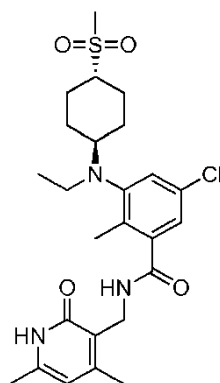


25 Una disolución agitada de ácido 5-cloro-3-(etil((1s,4s)-4-(metilsulfonyl)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoico (90%, 122 mg, 0,29 mmol) en DMF anhidro (2,0 ml) a 0°C bajo un globo de N_2 se trató con HATU (134 mg, 0,35 mmol) y DIPEA (102 μl , 0,59 mmol) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 10 minutos y después se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 60 mg, 0,35 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Los compuestos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución saturada de NaHCO_3 (aq) (10 ml), agua (40 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por

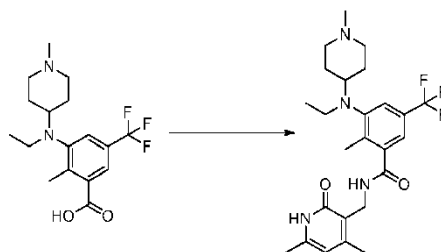
cromatografía en columna de resolución instantánea (MeOH al 0-9%/CH₂Cl₂) cartucho de 10 g de SNAP en el Biotage Isolera para dar el compuesto del título (120 mg, 76% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: 95%, 3,71 min (7 minutos método LC-MS), m/z = 508,10, 509,10, 510,10, 511,10. ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 10,84 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,50 (br s, 2H), 0,88 (t, J = 5,9 Hz, 3H).

Compuesto 417: 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil((1*r*,4*r*)-4-(metilsulfonil)ciclohexil)amino)-2-metilbenzamida

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la del compuesto 416 utilizando el otro isómero obtenido en la etapa 2.

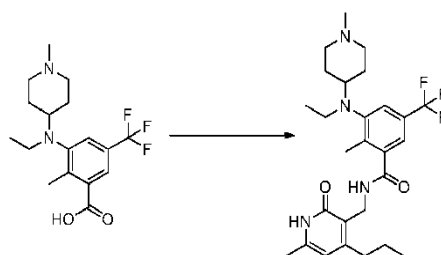


Compuesto 392: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



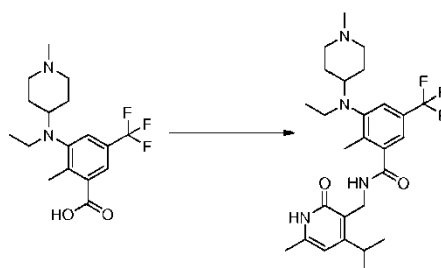
A una disolución agitada de ácido 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (material bruto, 580 mg, 1,68 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (477 mg, 2,53 mmol) en DMSO (6 mL) se añadió PyBOP (1,57 g, 3,02 mmol) y base de Hunig (650 mg, 5,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se recogió el precipitado resultante. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 25/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (386 mg, rendimiento 48%). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17 (dq, J = 6,4, 3,3 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,78-1,93 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS(ES) [M+H] 479,2, [M+Na] 501,3; HPLC 96.8% de pureza.

Compuesto 393: 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(trifluorometil)benzamida



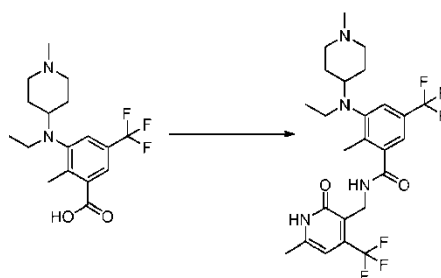
5 A una disolución agitada de ácido 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (material bruto, 680 mg, 1,97 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (642 mg, 2,96 mmol) en DMSO (7 mL) se añadió PyBOP (1,85 g, 3,55 mmol) y base de Hunig (764 mg, 5,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se recogió el precipitado resultante. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (224 mg, 22% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s x 2, 6H), 1,79-1,98 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 4H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) [M-H] 505,2; HPLC 98,1% de pureza.

Compuesto 394: 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[[6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida



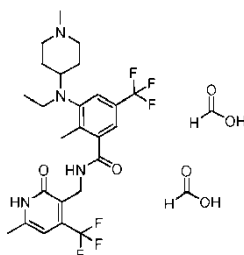
15 A una disolución agitada de ácido 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (material bruto, ~0.313 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (88,0 mg, 0,407 mmol) en DMSO (2,4 mL) se añadió PyBOP (244 mg, 0,470 mmol) y base de Hunig (164 ul, 0,939 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 20/1 + trietilamina al 5%). El compuesto bruto se disolvió con DMSO, se diluyó con agua. Se recogió el sólido precipitado y se trituró con acetato de etilo/TBME/ hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80,0 mg, rendimiento 51%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,59 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,09 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 4H), 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) [M+H] 507,2, [M+Na] 529,2; HPLC 97,7% de pureza.

Compuesto 395: 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-5-(trifluorometil)benzamida



5 A una disolución agitada de ácido 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (material bruto, ~0.313 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (100 mg, 0,91 mmol) en DMSO (2,4 mL) se añadió PyBOP (248 mg, 1,05 mmol) y base de Hunig (166 ul, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se recogió precipitado
 10 resultante. El sólido se trituró en acetato de etilo / hexano. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 10/1 + trietilamina al 10%). El compuesto bruto se trituró en acetato de etilo/hexano, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75,0 mg, rendimiento 44%) de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,69-1,72 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES) [M+H] 533,1, [M+Na] 555,2 ; HPLC 95,8% de pureza.

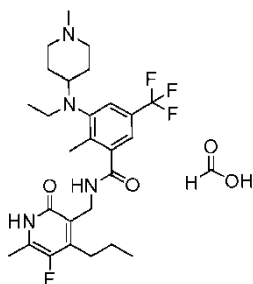
Compuesto 395: diformiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-5-(trifluorometil)benzamida



15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,39 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,38 (br, 2H), 3,18 (br, m, 1H), 3,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (br, m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (br, d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,83 (br, m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES) (M+H)=533,53.

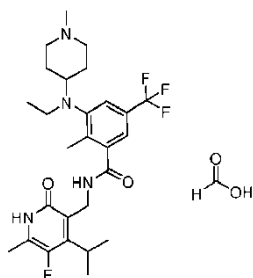
20 Siguiendo el mismo método de preparación anterior de 3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil-5-(trifluorometil)benzamida, los siguientes compuestos análogos se prepararon utilizando el correspondiente ácido carboxílico y la amina, y se purificaron por HPLC de fase reversa (ACN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0,1%).

Compuesto 396: Formiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



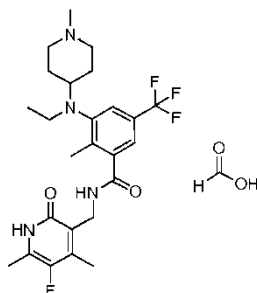
25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,39 (br, 2H), 3,17 (br, 1H), 3,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,97 (br, m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,74 (br, m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,97 (br, m, 2H), 1,85 (br, m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2Hz, 3H), 0,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H)=525,58

30 **Compuesto 397: Formiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida**



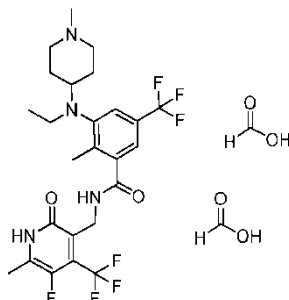
5 LCMS ES+ (M+1)=525,58. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (br, 2H), 3,18 (br, m, 1H), 3,09 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,97 (br, m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (d, $J=3,2$ Hz, 3H), 1,96 (br, d, $J=12,0$ Hz, 2H), 1,86 (br, m, 2H), 1,32 (dd, $J=1,6$ Hz, $J=7,2$ Hz, 6H), 0,84 (t, $J=6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+H)=525,58.

Compuesto 398: Formiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-5-(trifluorometil)benzamida



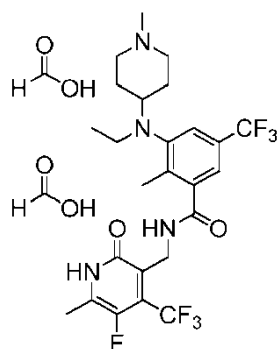
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,39 (br, 2H), 3,19 (br, 1H), 3,09 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,97 (br, m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,34 (d, $J=2,4$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (d, $J=3,2$ Hz, 3H), 1,97 (br, m, 2H), 1,86 (br, m, 2H), 0,84 (t, $J=6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+H)=497,51.

15 **Compuesto 399: Formiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida**



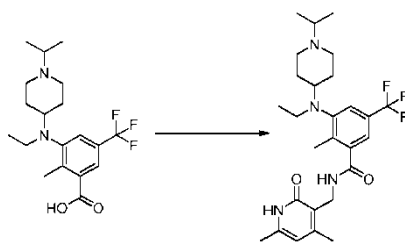
20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,32 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,40 (br, 2H), 3,18 (br, m, 2H), 3,09 (q, $J=6,8$, 2H), 2,96 (br, m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (d, $J=3,2$ Hz, 3H), 1,98 (br, d, $J=13,2$ Hz, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,80 (br, m, 2H), 0,84 (t, $J=6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+H)=551,53.

Compuesto 399: Diformiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)1,2-dihidropiridin-3-il)metil-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



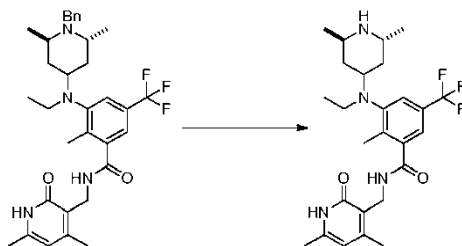
6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo se fluoró tal como se describe para 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo. El producto se aisló como una mezcla 3: 1 de 6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (material de partida) y 5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo. Para 5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo, LCMS ES (M + H) = 221,2. Esta mezcla de nitrilos se sometió a las condiciones de reducción tal como se describe anteriormente para 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona. Para el compuesto fluorado LCMS (ES) (M + H) mostró 225,2 y LCMS análogas no fluorados (ES) (M + H) mostró 207,2. La posterior reacción de acoplamiento se realizó con la mezcla bruta de las aminas sin más purificaciones adicionales. Para diformiato de 3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida; ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,32 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,40 (br, 2H), 3,18 (br, m, 1H), 3,09 (q, J = 6,8, 2H), 2,96 (br, m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,98 (br, d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,80 (br, m, 2H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 551,5.

Compuesto 400: N-[(4,6-eimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



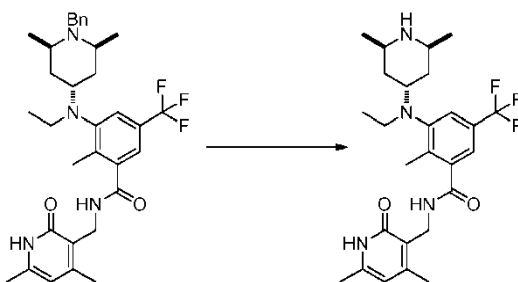
A una disolución agitada de 3-[etil[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico (material bruto, 510 mg, 0,569 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (161 mg, 0,854 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió PyBOP (534 mg, 1,02 mmol) y base de Hunig (220 mg, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se recogió el precipitado resultante. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (129 mg, 44% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,58-1,76 (m, 2H), 0,99 (s x 2, 6H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) [M+H] 507,2, [M+Na] 529,3; HPLC 97,2% de pureza.

Compuesto 401: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[[2,6-dimetilpiperidin-4-il]etil]amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



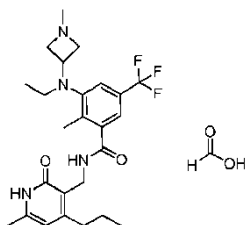
5 A una disolución agitada de 3-[[[(2R,6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida (267 mg, 0,459 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (250 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se
 10 filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 1. NAM-300H producida por Nagara Science Co., Ltd., acetato de etilo/MeOH = 4/1 a acetato de etilo/MeOH/trietilamina = 1/1 / 0,01, 2. NH-SiO₂.heptano/acetato de etilo = 30/1 a 8/1) para dar el compuesto del título en forma un sólido blanco (127 mg, rendimiento 56%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,54 (dd, J = 5,9, 1,6 Hz, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,63-1,80 (m, 4H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LC-MS: m/z [M+H] 493,1, [M+Na] 515,3; HPLC; 97,2% de pureza.

Compuesto 402: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[[[(2R*,4R*,6S*)-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



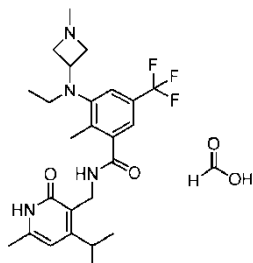
15 A una disolución agitada de 3-[[[(2R,4R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il](etil)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida (35,6 mg, 0,0611 mmol) en MeOH (3,0 ml) se añadió Pd/C (120 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en atmósfera de hidrógeno. Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró en en vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa
 20 (TLC gel de sílice 60F254, Merck, MeOH/Et₃N = 100/1) dos veces para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,4 mg, rendimiento 15%). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 7,33(s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,54 (d, J = 6,0Hz, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,26-2,69 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,90-1,10 (m, 4H), 1,10-0,86 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,2Hz, 3H). (-2H); LC-MS: m/z [M+H] 493,2, [M+Na] 515,3; HPLC; 88,8% de pureza

25 **Compuesto 403:** Formiato de 3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



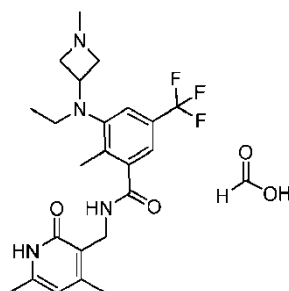
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (br, m, 1H), 4,21 (br, 2H), 3,82 (br, 2H), 3,00 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 480,53.

5 **Compuesto 404: Formiato de 3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(trifluorometil)benzamida**



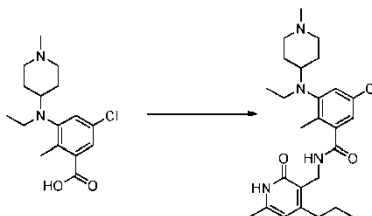
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,41 (br, 1H), 4,21 (br, 2H), 3,81 (br, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,00 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 479,54.

Compuesto 405: Formiato de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida



15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,32 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (br, m, 1H), 4,21 (br, 2H), 3,82 (br, 2H), 3,00 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88 δ (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) (M+1) 451,49.

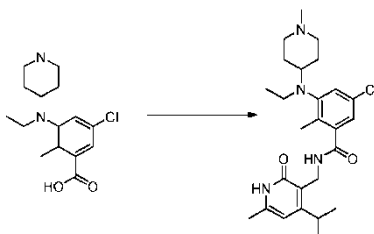
Compuesto 406: 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]benzamida



20 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metilbenzoico (material bruto, 1,80 g, 3,26 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (916 mg, 4,24 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió PyBOP (3,10 g, 5,87 mmol) y base de Hunig (1,20 g, 9,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se recogió precipitado resultante.
25 El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO_2 acetato de etilo/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título en forma un sólido blanco (264 mg, rendimiento 17%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm;

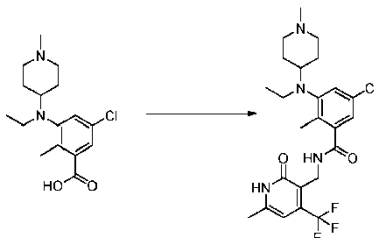
7,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,64-2,71 (m, 3H), 2,21-2,27 (s x 3, 9H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 6H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES) $[M+H]^+$ 473,1, $[M+Na]^+$ 495,3; HPLC 94,7% de pureza.

5 **Compuesto 407: 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[[6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]benzamida**



10 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metilbenzoico (material bruto, ~ 0,7 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (200 mg, 0,91 mmol) en DMSO (5,3 mL) se añadió PYBOP (550 mg, 1,05 mmol) y base de Hunig (366 ul, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se recogió precipitado resultante. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂ acetato de etilo/MeOH = 10/1 + trietilamina al 10%). El compuesto bruto se trituró en acetato de etilo/hexano y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (166 mg, rendimiento 50%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,02 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,80-2,84 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) $[M+Na]^+$ 495,2 ; HPLC 95,7% de pureza.

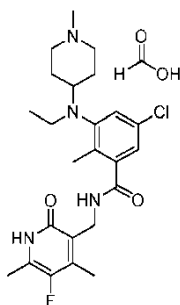
15 **Compuesto 408: 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]benzamida**



20 A una disolución agitada de ácido 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metilbenzoico (material bruto, ~ 0,7 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl (200 mg, 0,91 mmol) en DMSO (5,3 mL) se le añadió PyBOP (550 mg, 1,05 mmol) y base de Hunig (366 ul, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (SiO₂ acetato de etilo / MeOH = 10/1 + trietilamina al 5%). El compuesto bruto se trituró con acetato de etilo/hexano, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (145 mg, rendimiento 42%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,03 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,81-2,85 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 4H), 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); MS (ES) $[M+H]^+$ 499,1, $[M+Na]^+$ 521,1 ; HPLC 96,0% de pureza.

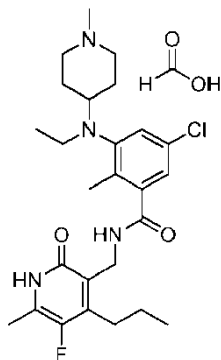
25 Siguiendo el mismo método de preparación descrito anteriormente para 5-cloro-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-N-[[6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]benzamida, se prepararon los siguientes compuestos análogos utilizando los fragmentos de piridona correspondientes descritos anteriormente, y se purificaron por HPLC de fase reversa/MS (ACN-H₂O, que contiene ácido fórmico al 0,1%).

35 **Compuesto 409: Formiato de 5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida**



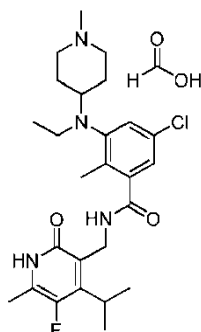
5 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,45-8,25 (br, 1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,50-3,38 (br, 2H), 3,25-3,15 (br, 1H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,06-2,98 (br, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 2,03 (bd, $J = 14,75$ Hz, 2H), 1,90-1,77 (br, 2H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 463,50.

Compuesto 410: Formiato de 5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



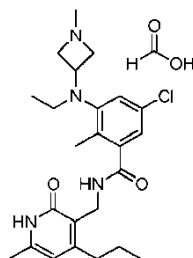
10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,43-8,26 (br, 1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,47-3,39 (br, 2H), 3,23-3,15 (br, 1H), 3,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,05-2,96 (br, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,79 (bd, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,28-2,26 (br, 6H), 2,06-1,99 (br, 2H), 1,93-1,82 (br, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 491,52.

15 **Compuesto 411: Formiato de 5-cloro-3-(etil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil.6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida**



¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,48-8,34 (br, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,52-3,44 (br, 2H), 3,30-3,20 (br, 1H), 3,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,10-3,01 (br, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,10-2,04 (br, 2H), 1,98-1,87 (br, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 491,51.

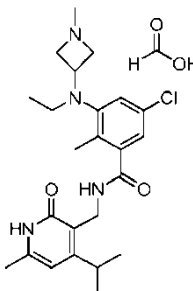
5 **Compuesto 412: Formiato de 5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida**



5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo se hidrolizó a ácido 5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metilbenzoico siguiendo el mismo método de preparación que para el ácido 3-{etil[1-(propan-2-il) piperidin-4-il]amino}-2-metil-5-(trifluorometil)benzoico a partir de su correspondiente carboxilato. El producto bruto ácido 5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metilbenzoico se acopló entonces con 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl preparada anteriormente según el método de preparación descrito para N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-2-metil-5-(trifluorometil)benzamida.

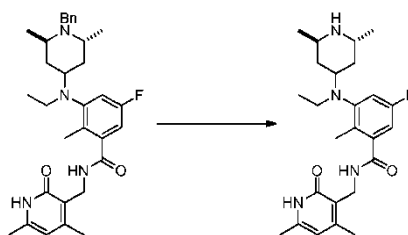
Después de la purificación por HPLC de fase reversa/MS (CAN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0,1%), se obtuvo el compuesto del título. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,58-8,24 (br, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,25 (br, 2H), 3,85 (br, 2H), 3,00 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 445,48.

20 **Compuesto 413: Formiato de 5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida**



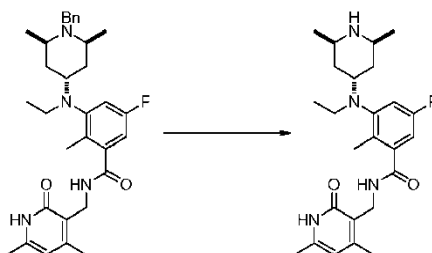
De la misma manera para que el compuesto anterior formiato de 5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida preparado, se preparó el compuesto del título utilizando ácido 5-cloro-3-(etil(1-metilazetidín-3-il) amino)-2-metilbenzoico y 3-(aminometil)-6 metil-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona sal de HCl. Después de la purificación por HPLC de fase reversa/MS (CAN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0,1%), se obtuvo el compuesto del título. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,43-8,25 (br, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,29-4,21 (br, 2H), 3,90-3,79 (br, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,00 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) 445,47.

30 **Compuesto 414: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[[2R,6R]-2,6-dimetilpiperidin-4-il]etilamino-5-fluoro-2-metilbenzamida**



5 A una disolución agitada de 3-[[[(2R,6R)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]etil]amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-fluoro-2-metilbenzamida (378 mg, 0,709 mmol) en MeOH (7 mL) se añadió Pd/C (150 mg). La mezcla de reacción se agitó a 23°C durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *en vacio*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice 1. NAM-300H producida por Nagara Science Co., Ltd., acetato de etilo/MeOH = 4/1 a acetato de etilo/MeOH/trietilamina = 1/1/0,01, 2. NH-SiO₂, heptano/acetato de etilo = 30/1 a 8/1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (235 mg, rendimiento 75%).¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,08 (t, J=6,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=10,7, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (d, J=6,2 Hz, 2H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 3H), 2,83-2,92 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s x 2, 6H), 1,63-1,78 (m, 4H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) [M+H] 443,1, [M+Na] 465,2; HPLC; 99,3% de pureza.

Compuesto 415: N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-[[[(2R,4R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]etil]amino]-5-fluoro-2-metilbenzamida



15 A una disolución agitada de 3-[[[(2R,4R,6S)-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-il]etil]amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-fluoro-2-metilbenzamida (50,1 mg, 0,0860 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió Pd/C (100 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno a 23°C. Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NAM-300H producida por Nagara Science Co., Ltd., acetato de etilo/MeOH = 4/1 a acetato de etilo/MeOH/trietilamina = 1/1/0,01). Las fracciones diana se recogieron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH-SiO₂, acetato de etilo/MeOH = 30/1 a 20/1 a 8/1). Las fracciones diana se recogieron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó con TLC preparativa (gel de sílice TLC 60F₂₅₄, MERCK, MeOH/Et₃N = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17,2 mg, rendimiento 45%).¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δppm; 7,10 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,52 (d, J = 6,0Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,23-2,73 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,64-1,05 (m, 4H), 1,05-0,86 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,2Hz, 3H). (-2H); LC-MS: m/z [M+H] 443,2, [M+Na] 465,3; HPLC; 97,4% de pureza.

30 **Ejemplo 45:** Síntesis de los compuestos 6, 9, 11-12, 19, 22, 24, 27, 29, 34-35, 37-47, 65-90, 93-96, 99-101, 103, 106-116, 124, 125, 128-136, 138-143, 145-156, 158-190, 193-204, 210, 211, 214-221, 223-242, 244-267, 270-272, 274, 275, 280, 281, 288, 289, 291-300, 303-305, 307, 312, 314, 316-318, 323-327, 329-331, 337, 338, 341-343, 345, 346, 350-355, 357-385, 388, 391 y 418

35 Los compuestos 6, 9, 11-12, 19, 22, 24, 27, 29, 34-35, 37-47, 65-90, 93-96, 99-101, 103, 106-116, 124, 125, 128-136, 138-143, 145-156, 158-190, 193-204, 210, 211, 214-221, 223-242, 244-267, 270-272, 274, 275, 280, 281, 288, 289, 291-300, 303-305, 307, 312, 314, 316-318, 323-327, 329-331, 337, 338, 341-343, 345, 346, 350-355, 357-385, 388, 391 y 418 fueron sintetizados por métodos similares a los descritos para los Ejemplos 1-44 o por esquemas de reacción representados en los esquemas generales.

Ejemplo 46: Protocolo del ensayo biológico y métodos generales

Protocolo para Ensayos de Enzimas PRC2 de Tipo Salvaje y Mutantes

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.

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.

Enzimas PRC2 Recombinantes. Enzimas 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 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 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 µM, 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

$$\% \text{ inh} = 100 - \left(\frac{\text{dpm}_{\text{cmpd}} - \text{dpm}_{\text{min}}}{\text{dpm}_{\text{max}} - \text{dpm}_{\text{min}}} \right) \times 100$$

25 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..

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 CO_2 . 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 CO_2 en un agitador de placas.

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 μ L por pocillo. Se añadió el compuesto (1 μ L) 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 CO_2 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 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 μ L) 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 μ L 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 μ L por pocillo) a una placa de polipropileno de fondo en V que contiene sobrenadante. Las 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 μ L por pocillo) a cada uno de los pocillos respectivos en placas ELISA de 96 pocillos duplicadas y que contenían 100 μ L de Tampón de Recubrimiento (1X PBS + BSA al 0,05% p/v). Las placas se sellaron y se incubaron durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se lavaron tres veces con 300 μ L por pocillo 1X PBST. Los pocillos se bloquearon durante dos horas con 300 μ L 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 μ L 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 μ L por pocillo de anti-H3K27me3 diluido en 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 μ L de 1X PBST por pocillo. Para la detección de la histona H3, 100 μ L 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 μ L de anticuerpos IgG anti-conejo conjugados con HRP diluidos a 1:4000 en diluyente

5 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:
$$\left(\frac{\text{valor H3K27me3 OD450}}{\text{valor Histona H3 OD450}} \right)$$

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).

10 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 valores de IC₅₀ para este ensayo se presentan en la Tabla 3 que figura más adelante.

Porcentaje de inhibición = 100-

$$\left(\left(\frac{(\text{Relación de Muestra de Ensayo Individual}) - (\text{Relación Media de Fondo})}{(\text{Relación de Inhibición Mínima}) - (\text{Relación Media de Fondo})} \right) * 100 \right)$$

15

Análisis de proliferación celular

20 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.

25 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.

30 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 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.

40

Tabla 3

Comp. N°	WT EZH2 IC50 (μM)	Y641F Mutante IC ⁵⁰ (μM)	H3K27Me3 ELISA IC ^P (μM)	Proliferación de WSU IC50 (μM)
1	0,0199			3,09728
2	0,02348			0,62109
3	0,04011			
4	0,02231			0,54412
5	0,02389			2,19558
6	0,02703			0,50577
7	0,03317			
8	0,03622	0,02506		
9	0,03501			
10	0,03978			
11	0,04682			
12	0,05026			
13	0,06396			
14	0,04353			
15	0,07173			
16	0,10471			
17	0,08438			
18	0,1603			
19	0,10845			
20	0,16251			

ES 2 590 489 T3

21	0,17104			
22	0,20549			
23	0,17755			
24	0,22919			
25	0,23			
26	0,29374			
27	0,48381			
28	0,54889			
29	0,62173			
30	0,62615			
31	0,6324			
32	0,63441			
33	0,65963			
35	0,82442			
36	0,91712			
37	1,00379			
38	1,0545			
39	1,07137			
40	1,09168			
41	1,13408			
42	2,59043			
43	2,67651			

ES 2 590 489 T3

44	4,32369			
45	25,22746			
46	26,53597			
47	39,133			
48	0,24998			
49	3,59887			
50	0,30813			
51	0,37599			
52	0,04814			
53	0,41267			
54	0,50073			
55	0,01626			3,91279
56	0,01519			0,21216
57	0,02987			7,72974
58	0,05639			
59	0,03149			
60	0,05852			
61	0,01585			0,33187
62	0,09429			
63	0,05709			
64	0,02472			2,06774
65	1,07044			

ES 2 590 489 T3

66	1,71172			
67	3,61905			
68	1,3267			
69	4,71695			
70	0,90608			
71	1,21512			
72	1,01436			
73	4,14125			
74	0,07113			
75	0,3843			
76	1,24461			
77	0,14901			
78	0,14362			
79	0,02465	0,02116		
80	1,64878			
82	4,20192			
83	0,18011	0,09576		
84	0,11391	0,10243		
85	0,10754	0,07626		
86	2,57252			
87	0,09019	0,10057		
88	0,03758	0,02817		

ES 2 590 489 T3

89	0,07342	0,08298		
90	0,0998	0,1002		
91	0,02271	0,0176		2,5696
92	0,01655	0,02341		1,23721
93	1,18036	1,08352		
94	3,80992	5,5015		
95	0,35125	0,33255		
96	0,38143	0,40305		
97	0,02024	0,0292		2,4644
98	0,0174	0,03732		1,75896
99	0,01481	0,01028		3,86397
100	0,03203	0,01966		
101	0,00711	0,00717		1,07296
102	0,01545	0,00727		0,61272
103	0,072	0,06724		
104	0,03077	0,0318		9,05638
105	0,01728	0,01229		6,47052
106	0,2446	0,19119		
107	0,05396	0,10057		
108	0,02003	0,0175		4,42418
109	0,01112	0,01094		0,44691
110	0,04792	0,06226		

ES 2 590 489 T3

111	0,05328	0,02875		
112	0,0587	0,02666		
113	0,18895	0,17503		
114	0,1051	0,11091		
115	0,06117	0,05267		
116	0,06276	0,0452		
117	0,02807	0,02213		
118	0,01759	0,01615		8,60536
119	0,00951	0,00748		1,40617
120	0,00911	0,01085		0,36889
121	0,01385	0,0133		0,5035
122	0,01511	0,01932		0,18096
123	0,09153	0,06041		
124	0,16779	0,11113		
125	0,04721	0,0315		
126	0,04784	0,03472		
127	0,01691	0,01923		1,50101
128	0,04911	0,0438		
129	0,11098	0,08998		
130	0,01722	0,01508		2,3697
131	0,02287	0,00778		1,65122
132	0,06337	0,0717		

ES 2 590 489 T3

133	0,04829	0,03059		
134	0,02562	0,02189		1,08958
135	0,04667	0,02555		4,14394
136	0,11517	0,0957		
137	0,01602	0,00604		3,29434
138	0,03495	0,04493		> 20,0 uM
139	0,0204	0,01392		1,79898
140	1,66626	0,91482		
141	0,06632	0,18147		
142	0,02672	0,02005		3,72097
143	0,13711	0,05828		
144	2,294	1,3667		
145	0,10444	0,07112		
146	0,32313	0,28854		
147	0,14779	0,25593		
148	0,10411	0,0887		
149	0,04469	0,03168		
150	0,02894	0,02965		0,57037
151	0,01594	0,0157		0,52874
152	0,02585	0,02197		1,40549
153	0,08502	0,09128		
154	0,013	0,01062		1,16887

ES 2 590 489 T3

155	0,02133	0,02385		0,46034
156	0,0588	0,01936		
157	0,00315	0,02001		0,71676
158	0,00901	0,00955		0,65779
159	0,02579	0,02495		0,58237
160	0,01766	0,02255		6,6023
161	0,01969	0,01299		1,59243
162	0,01532	0,01819		1,18391
163	0,46447	0,26959		
164	0,0546	0,06284		
165	0,02452	0,01895		0,84174
166	0,01495	0,01835		0,69533
167	0,0131	0,00987		0,10896
168	0,00808	0,00611		0,82333
169	0,09611	0,1054		
170	0,01635	0,01145		4,16823
171	0,07652	0,0652		
172	0,65963			
173	1,13408			
174	0,0199			3,09728
175	15,49647			
176	35,36685			

ES 2 590 489 T3

177	4,13196			
178	4,13196			
179	2,875			
180	2,31858			
181	1,18357			
182	0,13256			
183	7,67584			
184	1,07044			
186	1,64878			
187	2,57252			
188	0,15624	0,16162		
189	3,80992	5,5015		
190	0,2839	0,21448		
191	0,0109	0,00548		0,43262
192	0,13004	0,09414		
193	0,0822	0,05193		
194	0,01771	0,00919		0,41697
195	0,01654	0,01113		1,45306
196	0,01817	0,01479		0,35933
197	0,01822	0,00537		1,05176
198	0,20387	0,13976		
199	1,38563	0,99179		

ES 2 590 489 T3

200	0,00624	0,00596		0,2826
201	1,33026	1,11031		
202	0,04811	0,03758		3,12395
203	0,02138	0,0142		0,47667
204	0,22175	0,21976		
205	0,0077	0,00479	0,82074	
206	0,01284	0,01106		0,63322
207	0,10198	0,11905		> 20,0 µM
208	1,31405	1,19521		
209	1,487	1,18544		
210				1,26697
211	0,00679	0,0147		0,54832
212	1,05201	0,98451		
213	0,05325	0,0438		14,71083
214	0,07475	0,06722		2,45231
215	0,01551	0,02167		0,80033
216	0,02489	0,04884		1,54705
217	0,18259	0,34753		
218	0,02083	0,02903		1,27027
219	0,1748	0,16449		
220	0,0205	0,04357		1,04201
221	0,0191	0,01616		1,11978

ES 2 590 489 T3

222	0,00078	0,00225	0,18533	0,13712
223	0,0136	0,02689		1,54605
224	0,03257	0,03334		1,76879
225	0,00695	0,01342		0,20778
226	0,03426	0,06624		0,23132
227	0,00365	0,00622		0,21515
228	0,0144	0,02015		1,27869
229	0,02235	0,02847		1,54848
230	0,34423	0,25475		
231	0,29712	0,15945		> 20,0 uM
232	0,15485	0,0881		8,04526
233	1,42344	0,5799		
234	1,97267	1,62693		
235	0,0632	0,05138		3,79895
236	0,61213	0,83099		14,62129
237	2,18156	1,47293		
238	1,40428	0,80506		
239	4,95504	4,77826		
240	6,94031	6,8594		
241	6,57787			
242	0,1998	0,12679		8,4057
243	0,06318			6,47336

ES 2 590 489 T3

244	0,03749			3,06427
245	0,33295			
246				
247	0,01787	0,02136		3,19941
248	0,03458	0,0601		4,57081
249				11,45613
250	0,15959	0,20744		4,58295
251				13,11386
252				> 20,0 µM
253	0,45669	0,28936		14,42495
254				
255	0,01095	0,009		1,63338
256	0,00648	0,00738		1,69149
257	0,02224	0,07406		4,49758
258	1,90754			
259	0,58066	0,60207		> 20,0 µM
260	0,01282	0,01164		1,08525
261	0,01426	0,02069		0,9055
262	0,00961	0,00523		1,89119
263	0,03631	0,02181		4,89099
264	0,04094	0,04072		8,72536
265	0,02507	0,01843		5,09483

ES 2 590 489 T3

266	0,19847	0,08014		8,72547
267	0,16128			> 20,0 uM
268	0,00131	0,0024		0,38531
269	0,09984	0,11108		14,2318
270	9,47417	> 10,0 uM		
271	0,05109	0,02565		5,32683
272	0,11472	0,06925		
273	0,00328	0,00537		0,28489
274	7,76353	> 10,0 uM		> 20,0 uM
275	0,90643	3,32337		> 20,0 uM
276	0,00152	0,00407		0,18228
277	0,0023	0,00264		2,47797
278	0,00493	0,01117		0,61255
279	0,01143	0,01999		0,78715
280	0,00139	0,00556		0,43228
281	> 10,0 uM	> 10,0 uM		
282	0,00492	0,00985		0,21356
283	0,00316	0,0177		0,27638
284	0,008	0,0119		0,26282
285	0,00211	0,00506		0,21307
286	0,00122	0,00272		0,46721
287	0,00882	0,01141		1,35674

ES 2 590 489 T3

288	0,00694	0,00732		0,53484
289	0,14621	0,09339		
290	0,00743			0,53732
291	0,00951			0,71974
292	0,01046			1,21021
293	0,01737	0,01158		1,29406
294	0,02412			2,16178
295	0,01161	0,01056		2,51445
296	0,00655	0,01825		4,33357
297	0,03337	0,02251		11,2951
298	0,0371	0,04303		6,54579
299	0,00324	0,00307		0,25937
300	0,02277	0,01709		4,94656
301	0,00497	0,00507		
302	0,01217	0,01607		1,97477
303	0,03293	0,04119		3,89541
304	0,01722	0,0126		2,14418
305	0,00254	0,00785		0,28787
306	0,00942	0,00922		0,17284
307	0,0402	0,10188		3,85437
308	0,00997	0,01169		0,16744
309	0,00817			

ES 2 590 489 T3

310	0,00596			0,60994
311	0,00323			0,16549
312	0,01507			
313	0,00818			
314	2,90826	4,7092		
315	0,00973	0,00922		
316		0,01202		1,40268
317	1,37527	1,96382		
318	1,06978	0,91775		9,7596
319	0,0108	0,01137		2,95728
320	0,01694	0,01579		0,17566
321	0,00783	0,01144		
322	0,03101	0,02239		3,59961
323	0,05148	0,03445		4,15894
324	0,40349	0,15525		16,80211
325	0,13585	0,21534		13,3829
326	0,0206	0,0095		1,43256
327	0,23134	0,09407		3,11887
328	0,84894			> 20,0 µM
329	0,00755	0,00371		0,88119
330	0,03576	0,0368		1,20313
331	0,03891	0,01805		0,19105

ES 2 590 489 T3

332	0,27993	0,45426		> 20,0 uM
333	0,30257	0,54098		> 20,0 uM
334	0,05384	0,11977		
335	0,01004	0,0027		0,97124
336	0,03144	0,02075		
337	4,32339	3,56167		> 20,0 uM
338	0,49234	0,19347		> 20,0 uM
339	0,00858	0,00734		0,97312
340	0,01056	0,00412		1,59354
341	0,00592	0,00552		2,28944
342	0,03972	0,01592		1,9859
343	0,01081	0,00912		0,63289
344	0,00623	0,00396		1,30672
345	0,02228	0,01819		1,2346
346	0,00428	0,00245		0,12639
347	0,00654	0,00328		0,13526
348	0,00566	0,00363		0,32865
349	0,00872	0,00153		
350	0,01244	0,00357		0,38084
351	0,00911	0,00138		4,85151
352	0,13195			5,54765
353	0,00792	0,00463		0,14599

ES 2 590 489 T3

354	0,01312	0,01039	0,14232	0,15832
355	0,08966	0,06081		
356	0,03629	0,00721		
357	0,00437	0,00456	0,14928	
358	0,17315	0,06636		
359	0,00729	0,00554		
360	0,00883	0,00841		
361	0,00661	0,00423		
362	0,01388	0,00491		
363	0,00394	0,00206		
364	0,00943	0,00687		
365	0,00609	0,00665	0,23299	
366	0,03483	0,02934	> 25,0 uM	
367	0,33336	0,16784	> 25,0 uM	
368	0,02799	0,03855	> 25,0 uM	
369	0,07146	0,02755	3,7881	
370	0,02998	0,01113		
371	0,01181	0,00537		
372	0,00801	0,0081	0,3659	
373	0,00694	0,00369		
374	0,00319	0,00831		
375	0,01661	0,04182		

ES 2 590 489 T3

376	0,01641	0,01977		
377	0,07647	0,02552		
378	0,00296	0,0031	> 25,0 uM	
379	0,00516	0,00322	> 25,0 uM	
380	0,02778	0,04196	> 25,0 uM	
381	0,05627	0,05243	> 25,0 uM	
382	0,00341	0,02167	4,16185	
383	0,03974	0,04428	> 25,0 uM	
384	0,00206	0,00156	1,53716	
385	0,06573	0,03511	> 25,0 uM	
386	2,42146	1,15144		
387	0,74351	0,39771		
388	0,00728	0,00396	2,29835	
389	0,01564	0,0177		
390	0,01251	0,01037		1,32773
391	0,04809	0,06404	> 25,0 uM	
392	0,048	0,039		
393	0,12932	0,10995		
394	0,29421	0,23058		
395	0,30434	0,17359		
396	4,42445	6,6822		
397	3,37221	2,39173		

398	2,61756	2,00394		
399	> 10,0 uM	8,31018		
400	0,025	0,018		
401	0,01466	0,01426		
402	> 10,0 uM	8,0921		
403	0,53602	0,58786		
404	2,27552	1,40203		
405	0,172	0,107		
406	0,017	0,053		
407	0,0861	0,04069		
408	0,1656	0,0936		
409	0,45616	0,3404		
410	2,28273	2,85881		
411	1,19988	1,40119		
412	0,22183	0,21475		
413	0,76484	0,64167		
414	0,00692	0,0084		
415	1,5555	0,89979		
416	0,016	0,015		

Ejemplo 47: 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

5

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.

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (\text{A.1})$$

5 en donde N_t es el número de células en un momento (t) después de la iniciación del período de observación, n 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, $0,693 = \ln(2)$.

$$N_t = N_0 e^{\frac{0.693t}{t_D}} \quad (\text{A.2})$$

10 La constante para la proliferación celular (k_p) está inversamente relacionada con el tiempo de duplicación de la siguiente manera.

$$k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad (\text{A.3})$$

La combinación de las ecuaciones A.2 y A.3 proporciona

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A.4})$$

15 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.

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A.5})$$

20 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.x.

25 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 sigan siendo lineales en todas las concentraciones de compuestos, con valores decrecientes de k_p en concentraciones crecientes de compuesto.

30 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.

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 compuestos 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).

$$k_p = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{[I]}{I_{mid}}} + k_{\min} \quad (\text{A.7})$$

5 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 $[I] = LCC$, $k_p = 0$. Por lo tanto, en estas condiciones, la ecuación A.7 se convierte en

$$0 = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{LCC}{I_{mid}}} + k_{\min} \quad (\text{A.8})$$

10

El reordenamiento algebraico de la ecuación A.8 proporciona una ecuación para la LCC.

$$LCC = I_{mid} \left[\left(\frac{k_{\max} - k_{\min}}{-k_{\min}} \right) - 1 \right] \quad (\text{A.9})$$

15

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 CI_{50} para determinados compuestos de la invención en las células WSU-DLCL2.

Tabla 4

Comp. nº	WSU-DLCL2 día 11 LCC (μM)	WSU-DLCL2 día 11 IC_{50} (μM)
8	0,207	0,076
56	0,442	0,0097
88	1,27	0,035
101	2,59	0,25

Comp. nº	WSU-DLCL2 día 11 LCC (μM)	WSU-DLCL2 día 11IC50 (μM)
120	0,343	0,006
121	0,0597	0,0094
222	0,0268	0,0043
261	0,556	0,051
277	0,037	0,0024
354	0,043	0,013
357	0,026	0,0095

Ejemplo 48: Ensayos in vivo

Ratones

- 5 Ratones hembras Fox Chase SCID[®] (CB 17/ICR-Prkdc^{sid}/IrlcoCrl, 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 16,0-21,1 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 en 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 estáticos 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) y 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 estreptomina 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 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 1×10^7 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:

$$\text{Volumen del Tumor} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

5 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 mm³ del volumen del tumor. Después de 10-30 días (dependiendo de la línea de células utilizada) los ratones con tumores de 108-126 mm³ se clasificaron en ocho grupos con volúmenes tumorales medios de 117-119 mm³.

Artículos de Ensayo

10 Los compuestos de ensayo se almacenaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz. En cada día de tratamiento, formulaciones de compuestos recientes 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 vehículo EM10, NaCMC al 0,5% y Tween® 80 al 0,1% en agua desionizada se utilizó para tratar los grupos de control en los mismos programas. Las formulaciones se almacenaron alejadas de la luz a 4°C antes de su administración.

Plan de tratamiento

15 Los ratones fueron tratados con dosis de compuestos que oscilaban entre 1 - 1000 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 o inyecciones a través de las vías intravenosa, intraperitoneal o subcutánea. 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.

Análisis del Volumen del Tumor Medio (MTV) e Inhibición del Crecimiento Tumoral (TGI)

20 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:

$$\%TGI = \left(\frac{MTV(n)_{control} - MTV(n)_{tratado}}{MTV(n)_{control}} \right) \times 100$$

25 Otra forma de calcular el % de TGI es teniendo en cuenta el cambio del tamaño del tumor en el día 1 al día n , siendo n el último día de tratamiento.

$$\%TGI = \left(\frac{\Delta MTV_{control} - \Delta MTV_{tratado}}{\Delta MTV_{control}} \right) \times 100$$

$$\Delta MTV_{control} = MTV(n)_{control} - MTV(1)_{control}$$

$$\Delta MTV_{tratado} = MTV(n)_{tratado} - MTV(1)_{tratado}$$

Análisis de la demora del crecimiento del tumor

Alternativamente, los ratones fueron mantenidos vivos después del último día de tratamiento para el análisis de la demora del crecimiento del tumor. Los tumores fueron calibrados dos veces por semana, y cada uno de los animales de ensayo fue eutanizado cuando su neoplasma alcanzó el volumen de punto final de 2000 mm³ o el último día pre-especificado del estudio, cualquiera que fuera el primero. El tiempo-hasta-punto final (TTE) para cada uno de los ratones se calculó a partir de la siguiente ecuación:

$$TTE \text{ (días)} = \frac{\log_{10} (\text{volumen de punto final, mm}^3) - b}{m}$$

en que b es el intercepto y m es la pendiente de la línea obtenida mediante regresión lineal de un conjunto de datos de crecimiento del tumor log-transformado. Los conjuntos de datos estaban compuestos por la primera observación que excedía del volumen de punto final del estudio y las tres observaciones consecutivas que precedían inmediatamente al logro del volumen de punto final. A los animales que no alcanzaron el punto final del volumen se les asignó un valor TTE igual al último día de estudio (pre-especificado). A cualquier animal clasificado como muerte relacionada con el tratamiento (TR) se le asignó un valor TTE igual al día de la muerte. Todo animal clasificado como muerte no relacionada con el tratamiento (NTR) fue excluido de los cálculos TTE y de todos los análisis posteriores.

El resultado del tratamiento se determinó a partir de la demora del crecimiento del tumor (TGD), definida como el incremento en el TTE mediano en un grupo de tratamiento comparado con el grupo control:

$$TGD = T - C$$

expresado en días, o como un porcentaje del TTE mediano del grupo control

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

en que:

T = TTE mediano para un grupo de tratamiento

C = TTE mediano para el grupo control

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

5 Varios días durante el estudio los ratones fueron muestreados de una manera pre-especificada. El muestreo incluía sangrados no terminales (0,25 mL) de la vena mandibular sin anestesia y toma de sangre de volumen completo a través de punción cardíaca terminal bajo anestesia con CO₂. Muestras de sangre se procesaron para el plasma, con K2-EDTA como anti-coagulante. Las muestras de plasma se congelaron a -80°C y se almacenaron antes del bioanálisis de los niveles de compuesto.

Los tumores fueron recogidos de los ratones especificados bajo condiciones libres de RNAsa y biseccionados. Una rodaja de 2 mm de espesor de una mitad de cada uno de los tumores se fijó con formalina durante 24 h y se transfirió a etanol al 70%. Los tejidos de tumor fijados se embebieron en parafina. El tejido tumoral restante de cada uno de los animales se congeló rápidamente en N₂ líquido y se pulverizó con un mortero y mano de mortero.

10 Ratones especificados fueron muestreados en cuanto a los tejidos sustitutos, incluyendo bazo, piel, médula ósea y bigotes. Cada uno de los tejidos se aisló y se fijó y/o congeló rápidamente.

Análisis Estadísticos y Gráficos

15 Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con Prism 3.03 (GraphPad) para Windows. Se aplicaron varios métodos de análisis. Los volúmenes medianos del tumor D29 fueron comparados con el test de Kruskal-Wallis y un test de comparación múltiple de Dunn post hoc. Estos test se realizaron tres veces.

Los análisis estadísticos de dos colas se realizaron a $P = 0,05$. Informes de Prism resultan como no significativos (ns) a $P > 0,05$, significativos (simbolizados por "**") a $0,01 < P < 0,05$, muy significativos ("****") a $0,001 < P < 0,01$ y extremadamente significativos ("*****") a $P < 0,001$.

20 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.

25 Se construyó un diagrama de "caja y bigotes" de representaciones gráficas para mostrar la distribución de volúmenes de tumores individuales para cada uno de los grupos. La caja representa el 25° a 75° percentil de observaciones, la línea horizontal corresponde al valor mediano, y los "bigotes" indican los valores máximo y mínimo. Los volúmenes de los tumores medianos o medios (\pm EMT) se representaron en una gráfica semilogarítmica o lineal en función del tiempo. Cambios medios del BW (peso corporal) de los grupos durante el estudio se representaron como cambio de porcentaje \pm EMT desde el D1.

30 Se construyó un diagrama de dispersión para mostrar los valores de TTE, por grupos. La gráfica TTE incluye muertes NTR que se excluyen de todos los otros análisis gráficos. Cuando un animal se retiraba del estudio debido al tamaño del tumor, el volumen final del tumor registrado para el animal se incluyó con los datos utilizados para calcular el volumen mediano de instantes posteriores. El porcentaje de animales en cada uno de los grupos que permanecían en el estudio frente al tiempo se presentó en una gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier.

Extracción de Histona

35 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 microcentrífuga 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.

Análisis de Transferencia Western

45 Concentraciones de proteínas para histonas extraídas con ácidos se determinaron mediante el ensayo BCA (Pierce). 400-800 ng de cada uno de los lisados se fraccionó en gel de Tris-glicina al 10-20 % (Biorad), se transfirió utilizando

iBlot (7 minutos en el programa 3, utilizando pilas de transferencia de nitrocelulosa) y se sondeó con los siguientes anticuerpos en tampón de bloqueo Odyssey: anti-HeK27me3 de conejo (CST 9733; dilución 1:20000) y H3 anti-Total de ratón (CST 3638; dilución 1:20000). Después de la incubación del Ab (anticuerpo) primario las membranas se sondearon con Ab secundario IgG anti-ratón de burro IRDye 800CW (LiCOR n° 926-32212) e IgG anti-conejo de cabra Alexa Fluor 680 (Invitrogen n° A-21076) y se representaron en imágenes utilizando el sistema LiCOR Odyssey.

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 100 ul/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 SpectraMax M5.

Los resultados *in vivo* para el Compuesto 222 se muestran en las Figuras 4 y 5. La Figura 4 muestra el crecimiento del tumor de ratones portadores de xenoinjerto WSU-DLCL2 tratados con Compuesto 222 a lo largo de 27 días. Se observó una inhibición del crecimiento del tumor a las 3 dosis de 100 mg/kg (dos veces al día durante 27 días), 200 mg/kg (dos veces al día durante 27 días) y 400 mg/kg (400 mg/kg dos veces al día durante 7 días, 0 mg/kg durante 7 días y 300 mg/kg dos veces al día durante 13 días). La Figura 5 muestra la metilación global de me3 de H3K27 en tumores WSU-DLCL2 de ratones tratados con compuesto 222 o vehículo durante 27 días. Esta figura muestra una reducción en la marca H3K27Me3 para cada uno de los grupos de dosis.

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.

35 <120> COMPUESTOS DE BENCENO SUSTITUIDOS

<130> 41478-508001WO

<150> 61/474,825
<151> 13-04-2011

40 <150> 61/505,676
<151> 08-07-2011

<160> 2

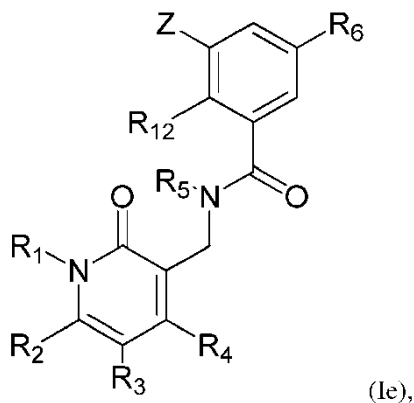
45 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 26
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Polipéptido químicamente sintetizado
 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (26)..(26)
 <223> en donde una biotina y una amida están conjugadas
 10
 <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
 15
 <210> 2
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Polipéptido químicamente sintetizado
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> en donde la lisina está dimetilada
 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (26)..(26)
 <223> en donde una biotina y una amida están conjugadas
 30
 <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
 35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ie) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde

Z es NR_7R_8 o $\text{S}(\text{O})_a\text{R}_7$, en el que a es 0;

R_1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, 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 y arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$;

10 cada uno de R_2 y R_4 independientemente, es $-\text{Q}_1\text{-T}_1$, en que Q_1 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo e hidroxilo, y T_1 es H, halo o azido;

R_3 es H o halo;

R_5 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

15 R_6 es H, halo, ciano, azido, OR_a , $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{S}(\text{O})_b\text{R}_a$, en donde b es 0, 1 o 2, o RS_2 ; en donde RS_2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, y en donde cada uno de R_a y R_b , independientemente, es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; 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 o 1 heteroátomo adicional; y cada uno de R_a , RS_2 y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_2\text{-T}_2$; en donde Q_2 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y T_2 es H, halo, $-\text{OR}_c$, $-\text{NR}_c\text{R}_d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o RS_4 , en donde cada uno de R_c y R_d , independientemente, es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, RS_4 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y RS_4 está opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_3\text{-T}_3$, en donde Q_3 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cada uno

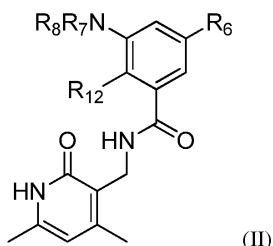
20 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y T_3 se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OR_e , COOR_e , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{NR}_e\text{R}_f$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_e\text{R}_f$, cada uno de R_e y R_f son, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R_c y R_d , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional y opcionalmente está sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

30 R_7 es $-\text{Q}_4\text{-T}_4$, en donde Q_4 es un enlace o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y T_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{-alquilo C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}(\text{O})\text{-cicloalquilo C}_3\text{-C}_8$ o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-\text{Q}_5\text{-T}_5$, en donde Q_5 es un enlace, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_k$, $\text{NR}_k\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ o enlazador alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, siendo R_k H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y T_5 es H, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, o $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_q$, en donde q es 0, 1 o 2 y R_q es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, 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 $\text{C}_1\text{-C}_6$, 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, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, heterocicloalquilo de

- 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo;
 R₈ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o alcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; o R₇ y R₈, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 a 2 heteroátomos adicionales, y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros 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, siendo R_m H o alquilo C₁-C₆, y T₆ es H, halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, monoalquil 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)_pR_p en que p es 0, 1 o 2 y R_p es C₁-C₆ alquilo, alquenilo C₂-C₆, alquinilo 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, monoalquil 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
 R₁₂ es halo, alcoxilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con halo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
 R₁ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;
 R₇ es Q₄-T₄, en que Q₄ es un enlace o enlazador de alquilo C₁-C₄ y T₄ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, C(O)-alquilo C₁-C₆, C(O)-cicloalquilo C₃-C₆, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidiniilo u oxetaniilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de oxo y -Q₅-T₅;
 R₈ es H o alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y
 R₁₂ es halo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxilo C₁-C₆.
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde
 Z es NR₇R₈ o SR₇;
 R₆ es H, halo, ciano, OR_a, -C(O)NR_aR_b, -S(O)₂R_a o RS₂; en donde RS₂ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, en donde cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆; 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 ó 1 heteroátomo adicional; y cada uno de RS₂ y el anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂; en donde Q₂ es un enlace o enlazador de alquilo C₁-C₃, y T₂ es H, halo, -OR_c, -NR_cR_d, -C(O)O-alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, en donde cada uno de R_c y R_d, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆, o R_c y R_d, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 ó 1 heteroátomo adicional y 0 ó 1 sustituyente alquilo C₁-C₆;
 R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidiniilo y oxetaniilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de oxo y -Q₅-T₅; y
 R₁₂ es halo o alquilo C₁-C₆.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R₂, R₄ y R₁₂ son, cada uno independientemente, alquilo C₁-C₆ y R₅ es H.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₇ es ciclohexilo, dihidropiraniilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azetidiniilo, oxetaniilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo, 1-oxaespiro[4.5]decan-8-ilo, 3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-isobenzofuran]-4-ilo, 7'H-espiro[ciclohexan-1,5'-furo[3,4-b]piridin]-4-ilo, 3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-furo[3,4-c]piridin]-4-ilo, o 1-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, cada uno sustituido con uno o más -Q₅-T₅.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azetidiniilo, pirrolidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₆-T₆.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R₆ es halo y Z es SR₇, en la que R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y R₇ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_6 es $-S(O)_bR_a$ o azido, en el que b es 0, 1 ó 2 y R_a es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; y Z es NR_7R_8 , en la que R_7 es cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$; y R_8 es H o alquilo C_1-C_6 .

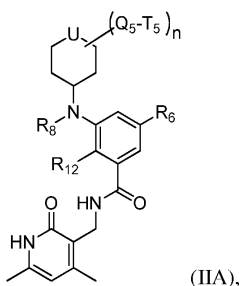
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto es de Fórmula (II):



5

en donde n es 0, 1 ó 2; U es O, S, N- Q_5-T_5 ; y R_{12} es Cl, Br, o metilo, y preferiblemente U es CH- Q_5-T_5 y n es 0.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto es de Fórmula (IIA):



10

en donde n es 0, 1 ó 2; U es O, S, N- Q_5-T_5 o CH- Q_5-T_5 ; y R_{12} es Cl, Br, o metilo, y preferiblemente U es CH- Q_5-T_5 y n es 0.

15

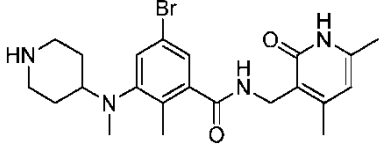
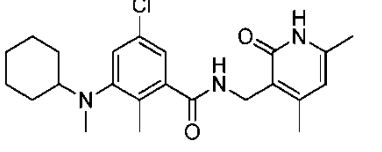
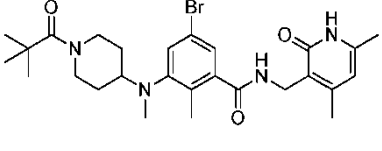
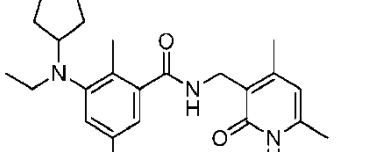
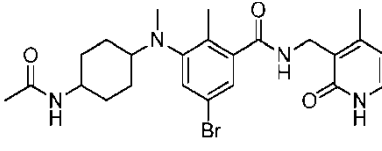
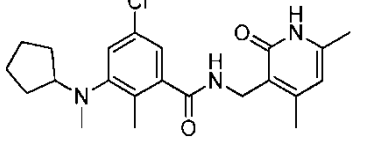
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que (i) Q_5 es un enlace y T_5 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, amino, mono-alquil C_1-C_6 -amino o di-alquil C_1-C_6 -amino, estando T_5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halo, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; (ii) Q_5 es CO, $S(O)_2$ o $NHC(O)$; T_5 es alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros; (iii) Q_5 es enlazador de alquilo C_1-C_3 y T_5 es H o arilo C_6-C_{10} ; (iv) Q_5 es enlazador de alquilo C_1-C_3 y T_5 es cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o $S(O)_qR_q$; (v) Q_5 es $NHC(O)$ y T_5 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 , o (vi) uno o más $-Q_5-T_5$ son oxo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde uno o más de $-Q_6-T_6$ son oxo, o cuando Q_6 es un enlace o $C(O)$, T_6 es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

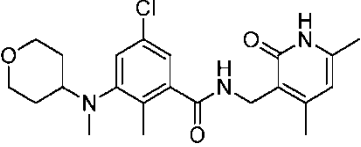
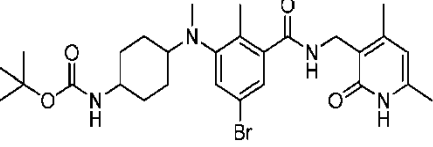
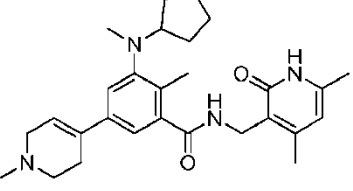
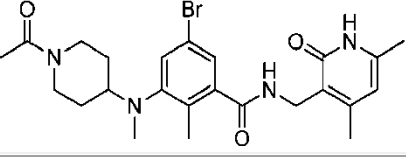
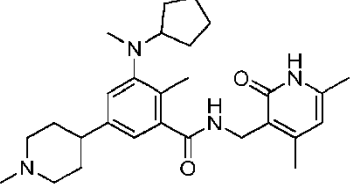
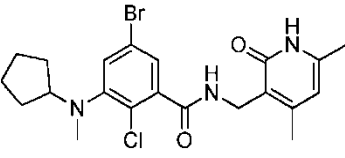
20

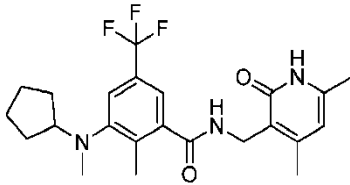
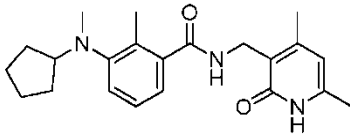
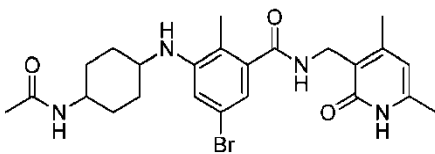
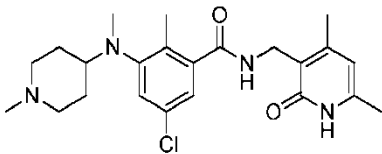
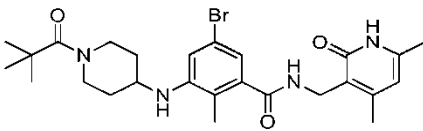
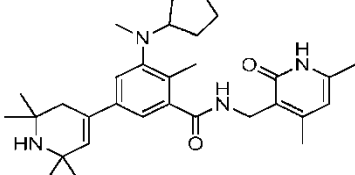
13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

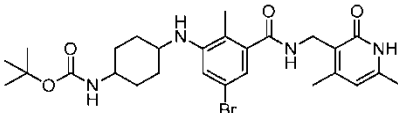
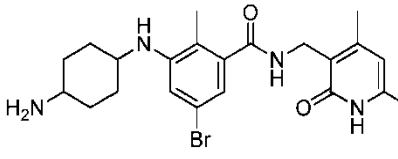
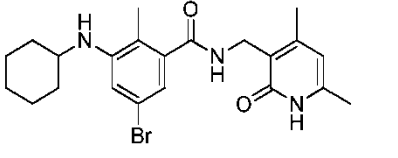
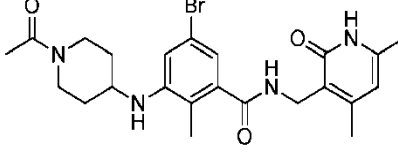
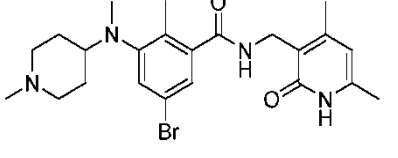
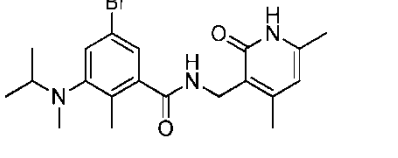
Compuesto Número	Estructura
1	

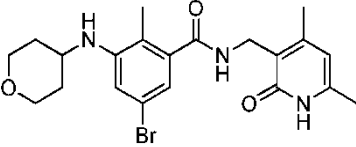
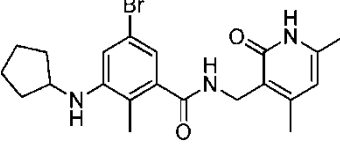
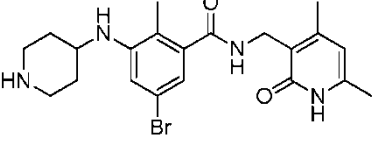
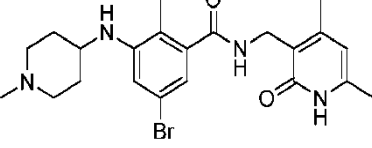
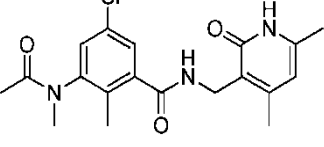
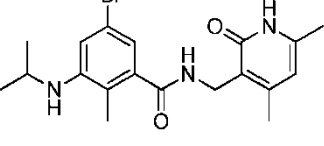
Compuesto Número	Estructura
2	
3	
4	
5	
6	
7	

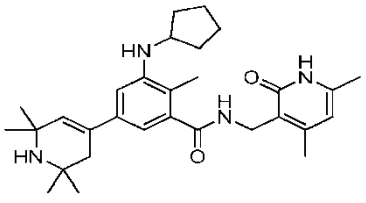
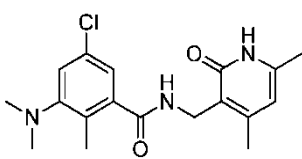
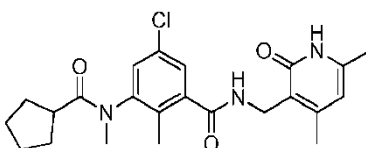
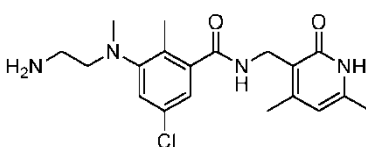
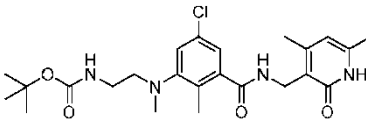
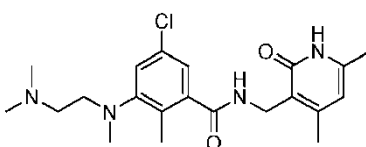
Compuesto Número	Estructura
8	
9	
10	
11	
12	
13	

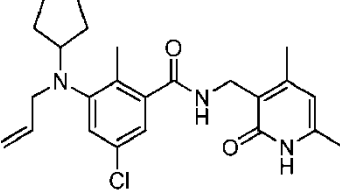
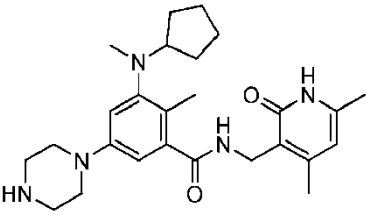
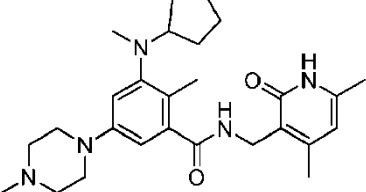
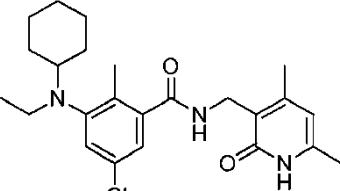
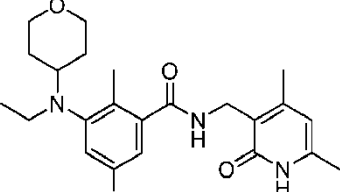
Compuesto Número	Estructura
14	
15	
16	
17	
18	
19	

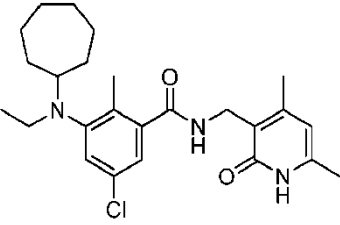
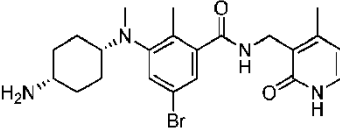
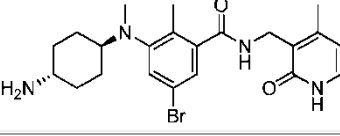
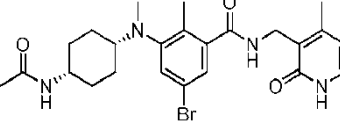
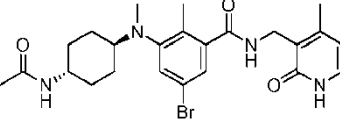
Compuesto Número	Estructura
20	
21	
22	
23	
24	
25	

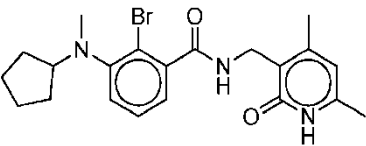
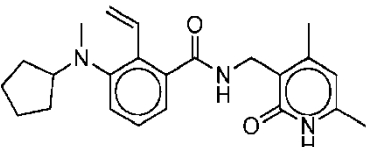
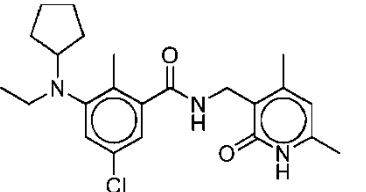
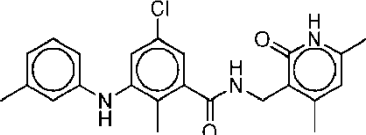
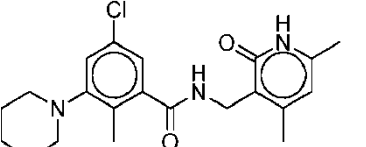
Compuesto Número	Estructura
26	
27	
28	
29	
30	
31	

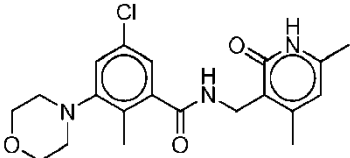
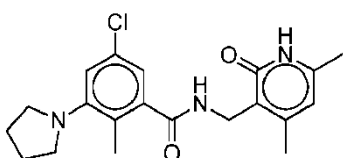
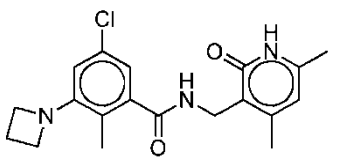
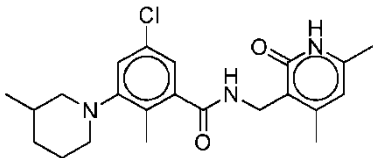
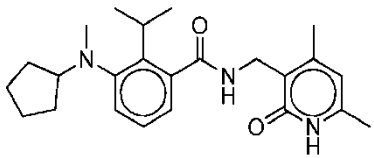
Compuesto Número	Estructura
32	
33	
35	
37	
40	
41	

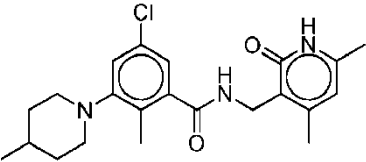
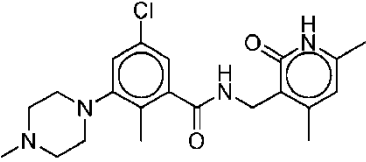
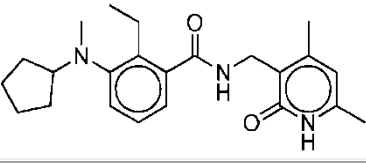
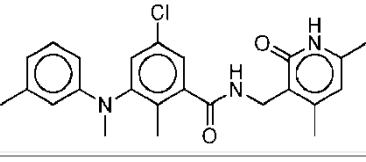
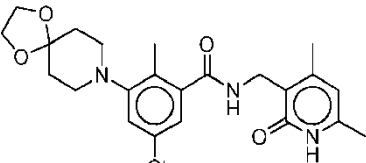
Compuesto Número	Estructura
42	
43	
48	
49	
50	
51	

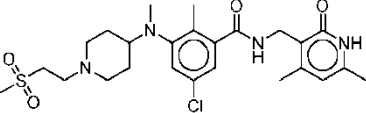
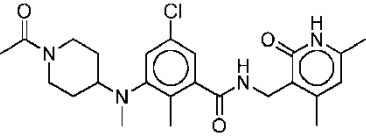
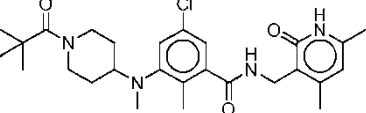
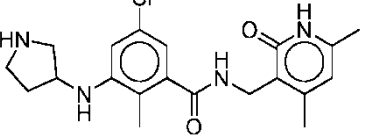
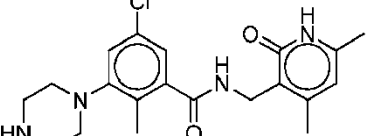
Compuesto Número	Estructura
52	 <chem>Cc1c(C)nc2c(c1)nc(=O)n2CC(=O)c3cc(Cl)c(C)c(NC=C)c3C4CCCC4</chem>
53	 <chem>Cc1c(C)nc2c(c1)nc(=O)n2CC(=O)c3cc(C)cc(NC4CCCN4C5CCCC5)c3</chem>
54	 <chem>Cc1c(C)nc2c(c1)nc(=O)n2CC(=O)c3cc(C)cc(NC4CCCN4C5CCCC5)c3</chem>
55	 <chem>Cc1c(C)nc2c(c1)nc(=O)n2CC(=O)c3cc(Cl)c(C)c(NC4CCCCC4)cc3C5=C(C)C=NC(=O)N5</chem>
56	 <chem>Cc1c(C)nc2c(c1)nc(=O)n2CC(=O)c3cc(Cl)c(C)c(NC4OCCO4)cc3C5=C(C)C=NC(=O)N5</chem>

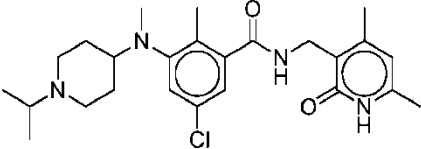
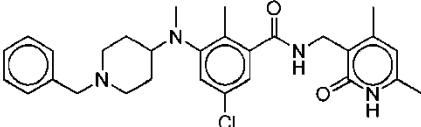
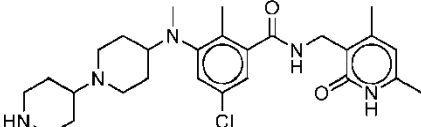
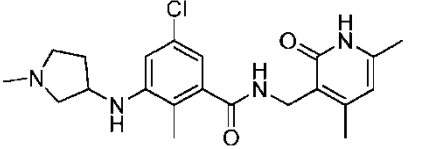
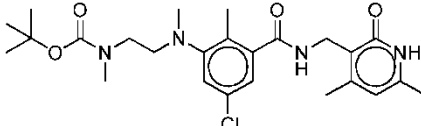
Compuesto Número	Estructura
57	
58	
59	
60	
61	

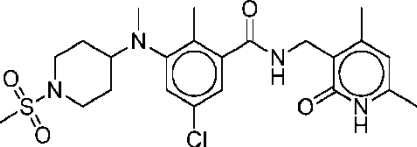
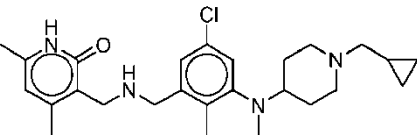
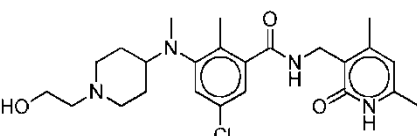
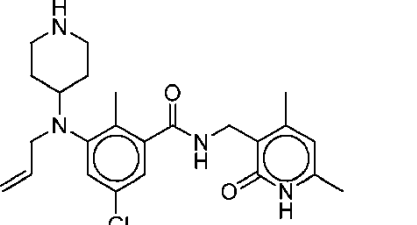
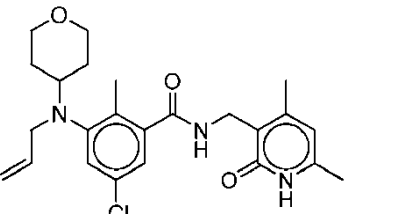
Compuesto Número	Estructura
62	 <chem>CN1CCCC1c2ccc(Br)c(c2)C(=O)NC3C=NC(C)=C3C</chem>
63	 <chem>CN1CCCC1c2ccc(C=C)c(c2)C(=O)NC3C=NC(C)=C3C</chem>
64	 <chem>CCN1CCCC1c2ccc(Cl)c(c2)C(=O)NC3C=NC(C)=C3C</chem>
65	 <chem>Cc1ccc(Nc2ccc(Cl)c2)cc1C(=O)NC3C=NC(C)=C3C</chem>
66	 <chem>C1CCNCC1c2ccc(Cl)c(c2)C(=O)NC3C=NC(C)=C3C</chem>

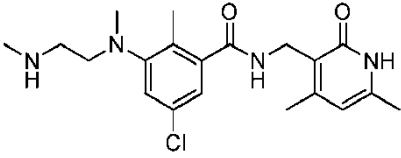
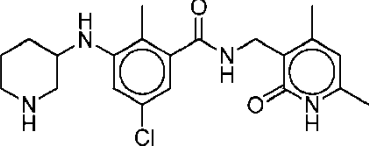
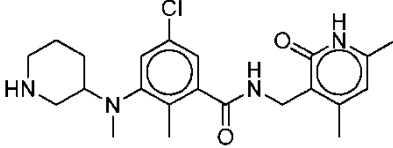
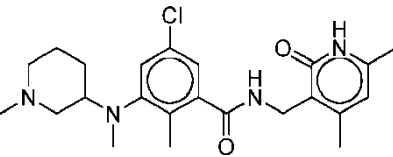
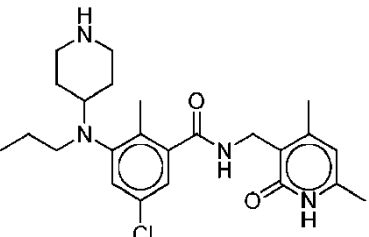
Compuesto Número	Estructura
67	 <chem>Cc1c[nH]c(=O)Nc2cc(Cl)c(N3CCOCC3)c2</chem>
68	 <chem>Cc1c[nH]c(=O)Nc2cc(Cl)c(N3CCCN3)c2</chem>
69	 <chem>Cc1c[nH]c(=O)Nc2cc(Cl)c(N3CCN3)c2</chem>
70	 <chem>Cc1c[nH]c(=O)Nc2cc(Cl)c(N3CCN(C)CC3)c2</chem>
71	 <chem>Cc1c[nH]c(=O)Nc2cc(Cl)c(N3CCN(C)C3C(C)C)c2</chem>

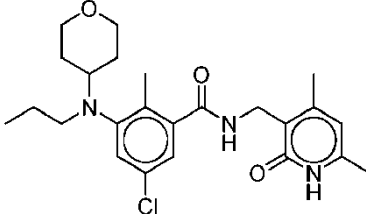
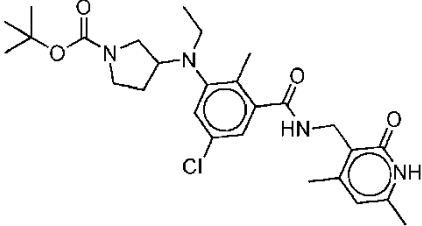
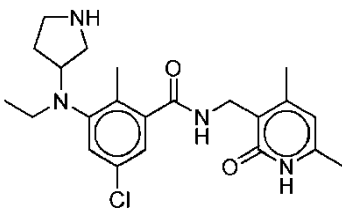
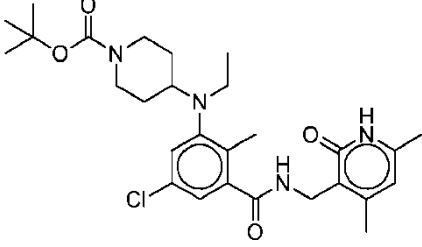
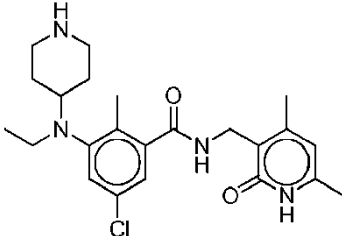
Compuesto Número	Estructura
72	
73	
74	
75	
76	

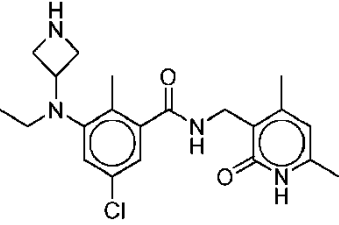
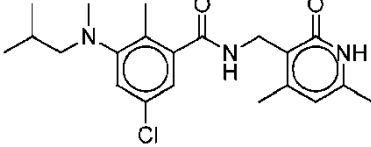
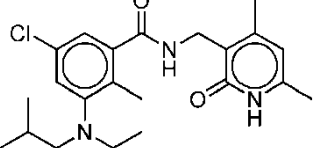
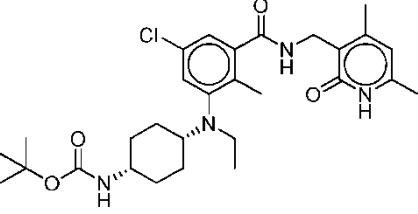
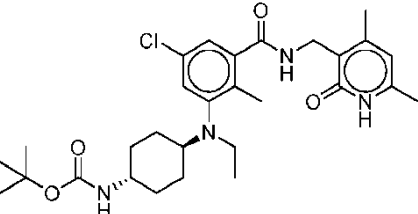
Compuesto Número	Estructura
77	
78	
79	
80	
82	

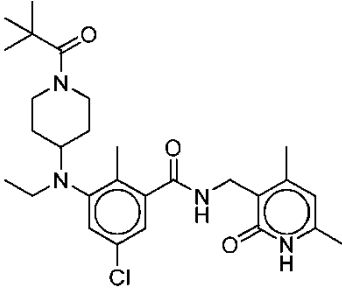
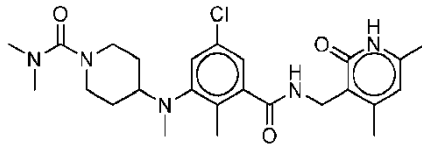
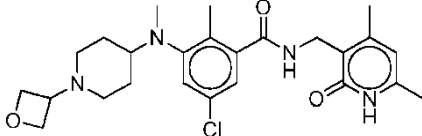
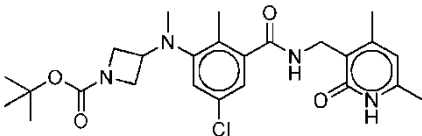
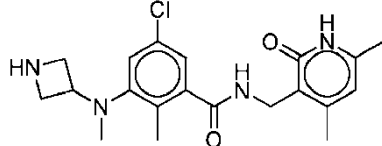
Compuesto Número	Estructura
83	
84	
85	
86	
87	

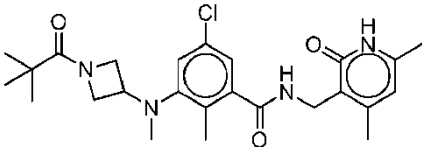
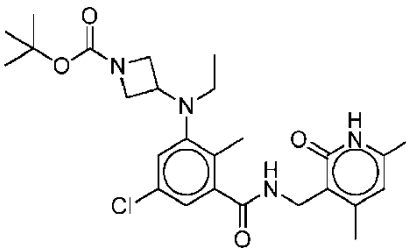
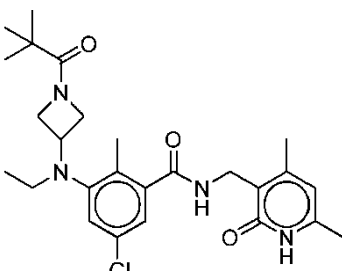
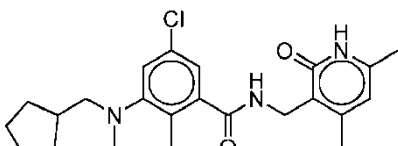
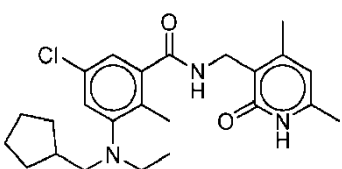
Compuesto Número	Estructura
88	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(Cl)=C(C)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)N(C)C(=O)N3</chem>
89	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(Cl)=C(C)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)N(C)C(=O)N3C4CC4</chem>
90	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(Cl)=C(C)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)N(C)C(=O)N3CO</chem>
91	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(Cl)=C(C)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)N(C)C(=O)N3C=C</chem>
92	 <chem>CN1CCN(C1)C2=CC=C(C=C2)C(Cl)=C(C)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(C)N(C)C(=O)N3C=C</chem>

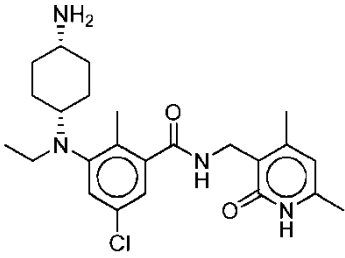
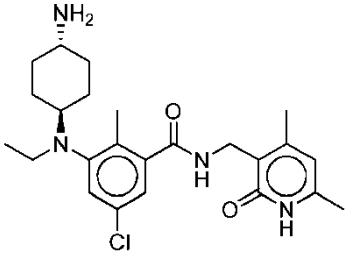
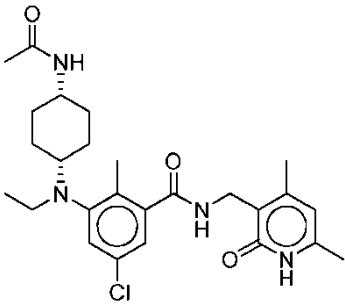
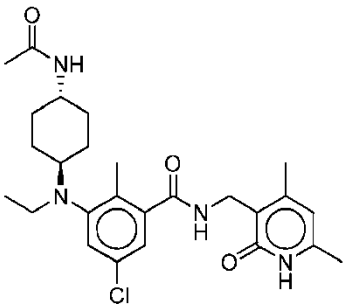
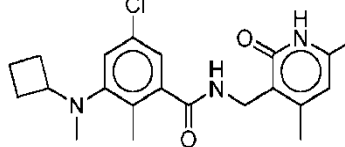
Compuesto Número	Estructura
93	 <chem>CN(C)CCNc1cc(Cl)c(C)c1C(=O)NCc2c(C)c(C)c[nH]2</chem>
94	 <chem>C1CCNCC1Nc2cc(Cl)c(C)c2C(=O)NCc3c(C)c(C)c[nH]3</chem>
95	 <chem>CN1CCNCC1Nc2cc(Cl)c(C)c2C(=O)NCc3c(C)c(C)c[nH]3</chem>
96	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(Cl)c(C)c2C(=O)NCc3c(C)c(C)c[nH]3</chem>
97	 <chem>CCCN(C1CCNCC1)c2cc(Cl)c(C)c2C(=O)NCc3c(C)c(C)c[nH]3</chem>

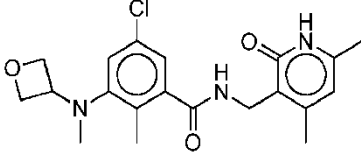
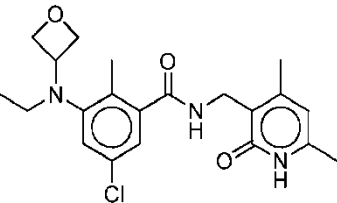
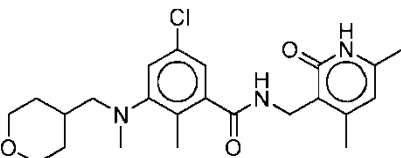
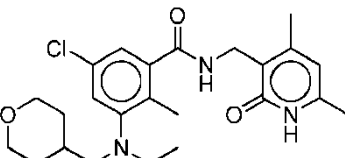
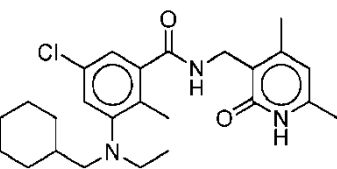
Compuesto Número	Estructura
98	 <chem>CCN(CC)c1ccc(Cl)c(c1)N(CCOC)OCC(=O)Nc2c(C)c(C)c3[nH]c(=O)c3n2</chem>
99	 <chem>CCN(CC)c1ccc(Cl)c(c1)N(CC)N2CCN(C(=O)OC(C)(C)C)C2(=O)Nc3c(C)c(C)c4[nH]c(=O)c4n3</chem>
100	 <chem>CCN(CC)c1ccc(Cl)c(c1)N2CCN(CC)C2(=O)Nc3c(C)c(C)c4[nH]c(=O)c4n3</chem>
101	 <chem>CCN(CC)c1ccc(Cl)c(c1)N2CCN(C(=O)OC(C)(C)C)CC2(=O)Nc3c(C)c(C)c4[nH]c(=O)c4n3</chem>
102	 <chem>CCN(CC)c1ccc(Cl)c(c1)N2CCN(CC)CC2(=O)Nc3c(C)c(C)c4[nH]c(=O)c4n3</chem>

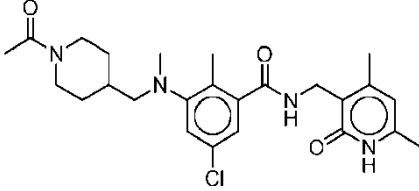
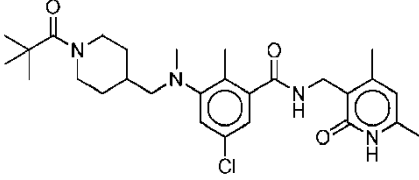
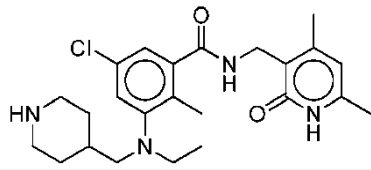
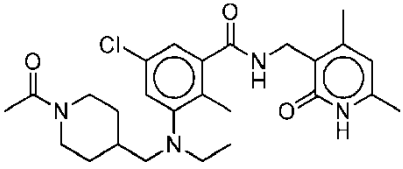
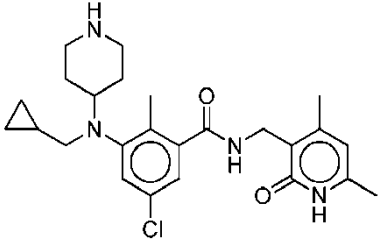
Compuesto Número	Estructura
103	
104	
105	
107	
108	

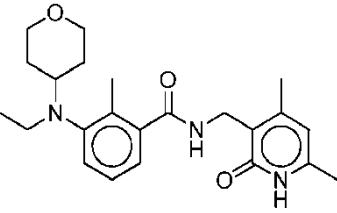
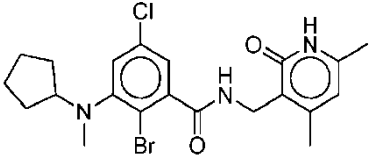
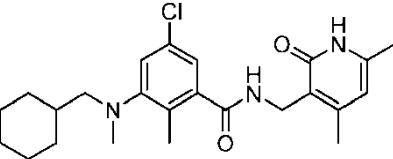
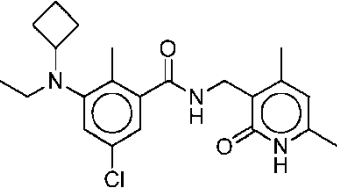
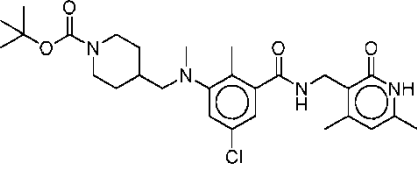
Compuesto Número	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	

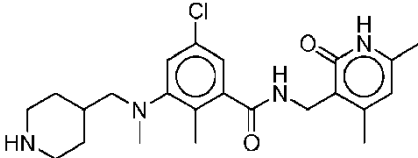
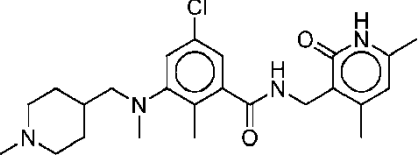
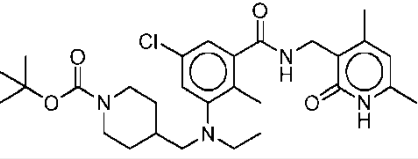
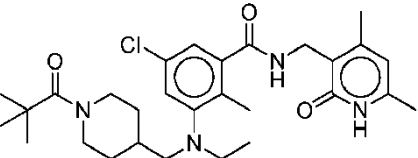
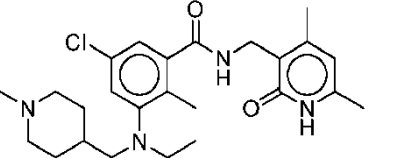
Compuesto Número	Estructura
114	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NC2=C(C)NC(=O)N2)C(Cl)=C(C)C1=CC=C(C=C1)N(C)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=CC=C4C</chem>
115	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NC2=C(C)NC(=O)N2)C(Cl)=C(C)C1=CC=C(C=C1)N(C)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=CC=C4C</chem>
116	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NC2=C(C)NC(=O)N2)C(Cl)=C(C)C1=CC=C(C=C1)N(C)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=CC=C4C</chem>
117	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NC2=C(C)NC(=O)N2)C(Cl)=C(C)C1=CC=C(C=C1)N(C)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=CC=C4C</chem>
118	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)NC2=C(C)NC(=O)N2)C(Cl)=C(C)C1=CC=C(C=C1)N(C)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=CC=C4C</chem>

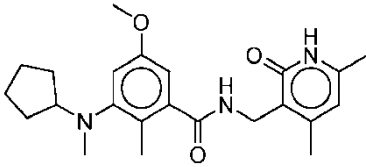
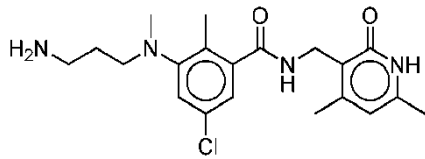
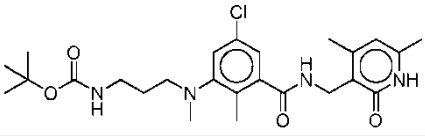
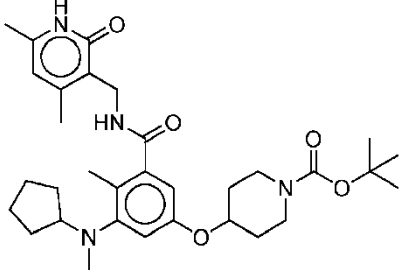
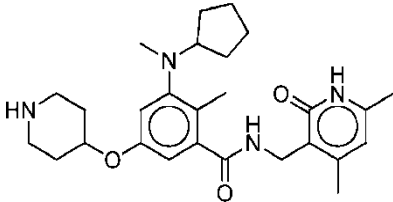
Compuesto Número	Estructura
119	
120	
121	
122	
123	

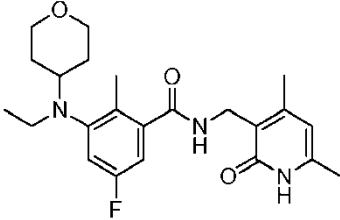
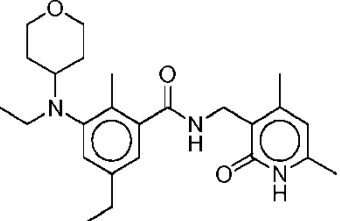
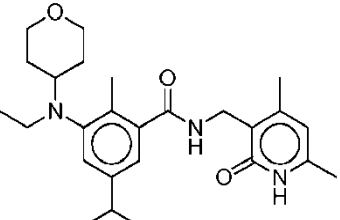
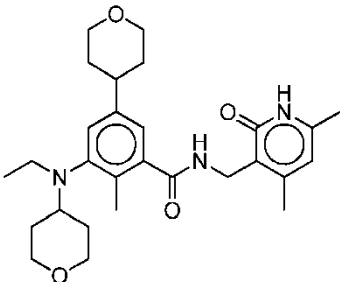
Compuesto Número	Estructura
124	 <chem>Cc1c(Cl)c(NC2OCC2)c(=O)Nc3c(Cl)c(C)cc(C)c3</chem>
125	 <chem>CCN1COC1c2c(Cl)c(C)cc(C)c2C(=O)Nc3c(C)cc(C)c3N</chem>
126	 <chem>Cc1c(Cl)c(NC2OCC2)c(=O)Nc3c(C)cc(C)c3N</chem>
127	 <chem>CCN1COC1c2c(Cl)c(C)cc(C)c2C(=O)Nc3c(C)cc(C)c3N</chem>
128	 <chem>CCN1COC1c2c(Cl)c(C)cc(C)c2C(=O)Nc3c(C)cc(C)c3N</chem>

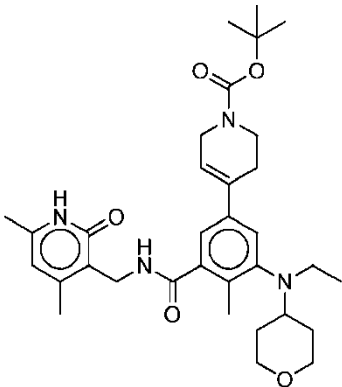
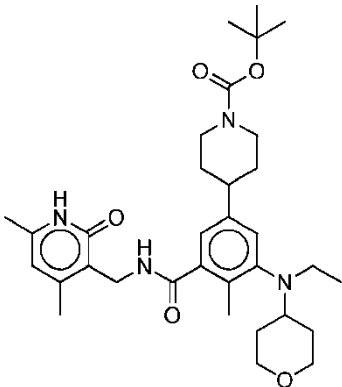
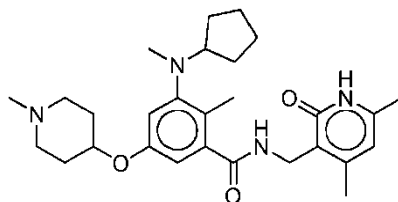
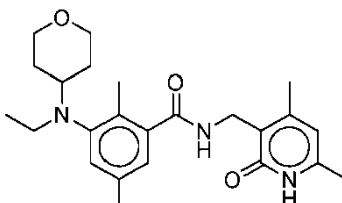
Compuesto Número	Estructura
129	
130	
131	
132	
133	

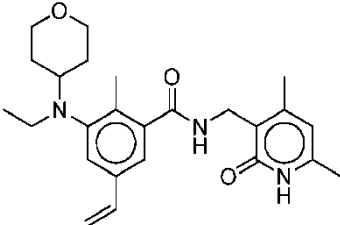
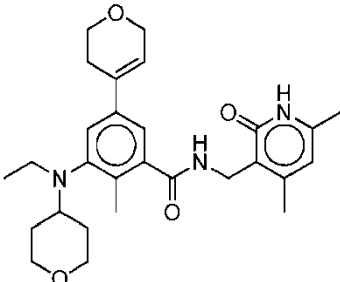
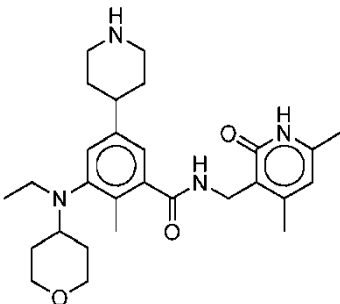
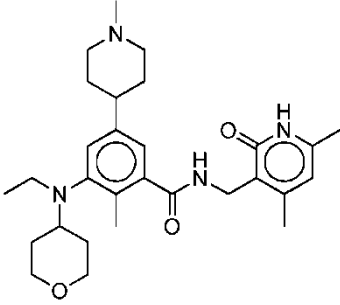
Compuesto Número	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	

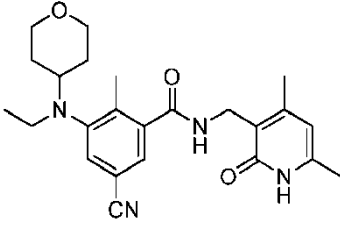
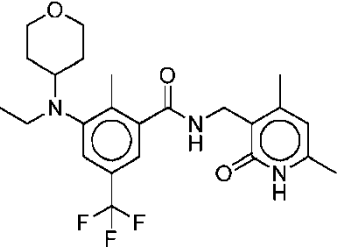
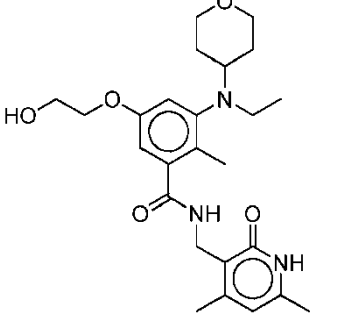
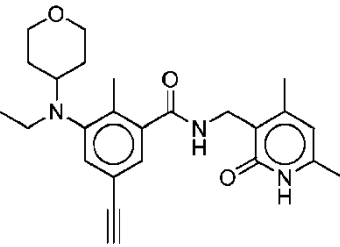
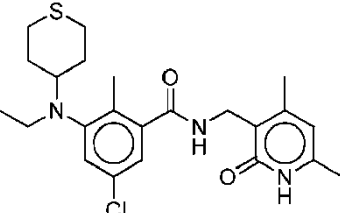
Compuesto Número	Estructura
139	
140	
141	
142	
143	

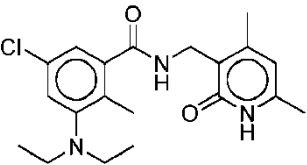
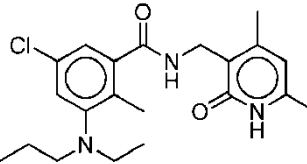
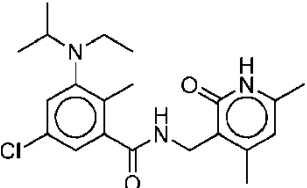
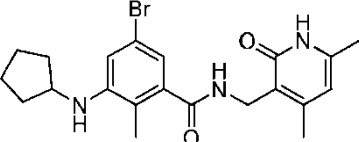
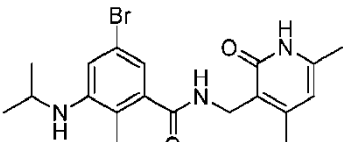
Compuesto Número	Estructura
145	
146	
147	
148	
149	

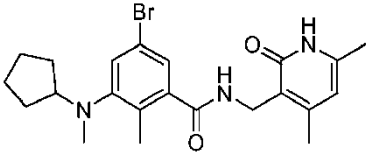
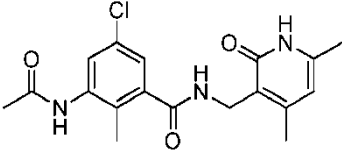
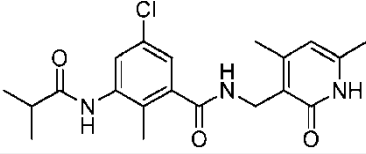
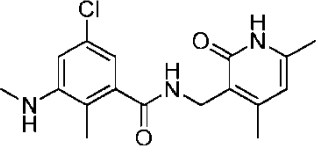
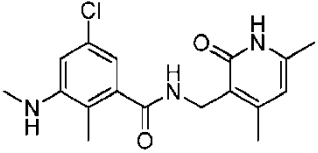
Compuesto Número	Estructura
150	
151	
152	
153	

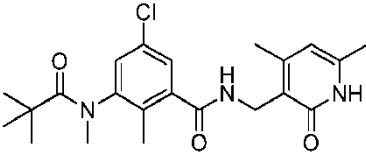
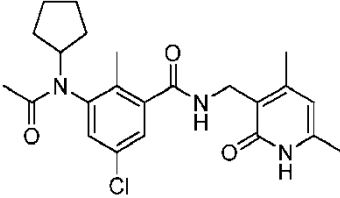
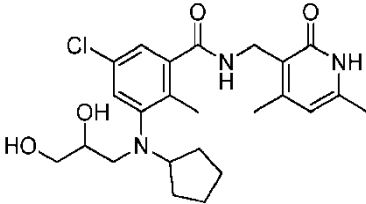
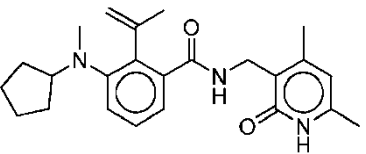
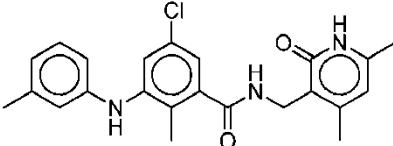
Compuesto Número	Estructura
154	
155	
156	
157	

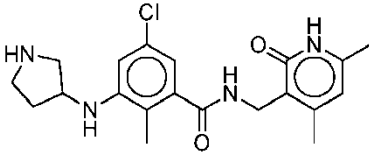
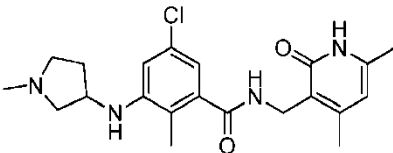
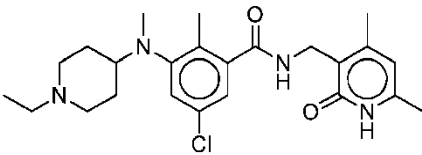
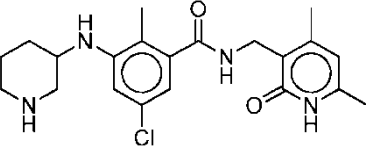
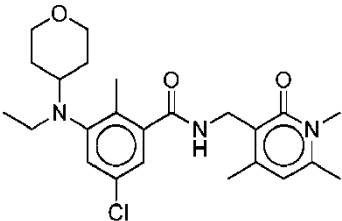
Compuesto Número	Estructura
158	
159	
160	
161	

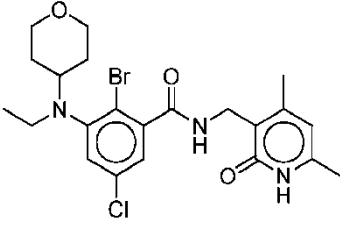
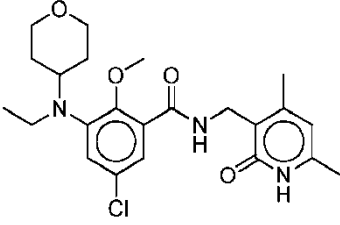
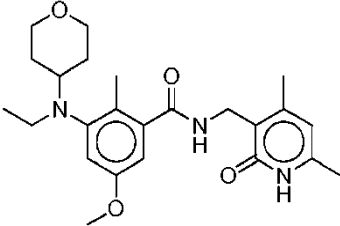
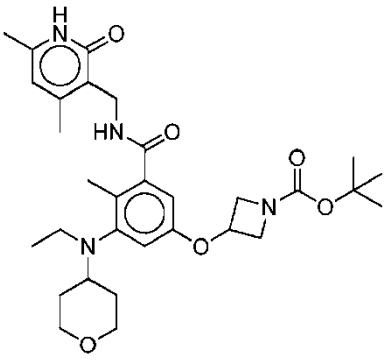
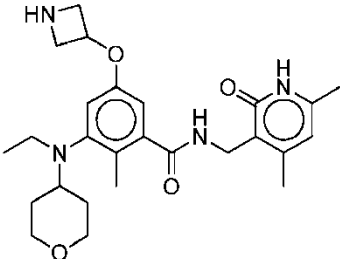
Compuesto Número	Estructura
162	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2ccc(C#N)c(C)c2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)C3=C</chem>
165	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2ccc(C(F)(F)F)c(C)c2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)C3=C</chem>
166	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2cc(OC)cc(C)c2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)C3=C</chem>
167	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2ccc(C#C)c(C)c2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)C3=C</chem>
168	 <chem>CCN(CC)C1OCCS1c2ccc(Cl)c(C)c2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)C3=C</chem>

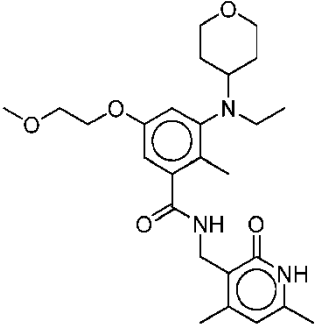
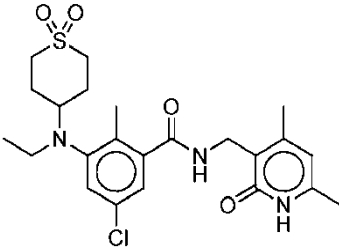
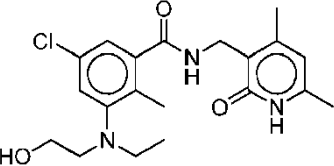
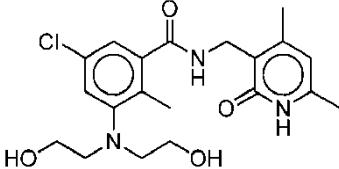
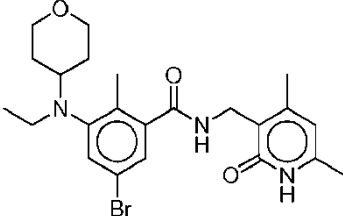
Compuesto Número	Estructura
169	
170	
171	
172	
173	

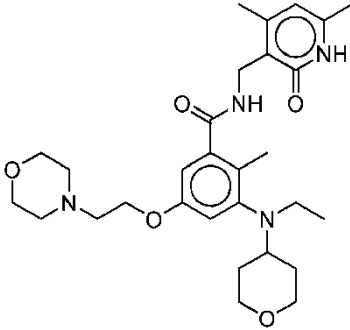
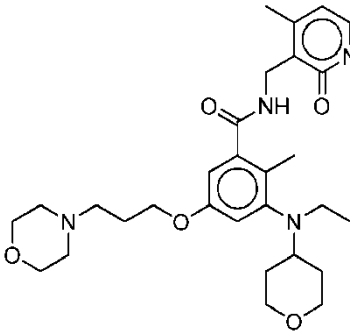
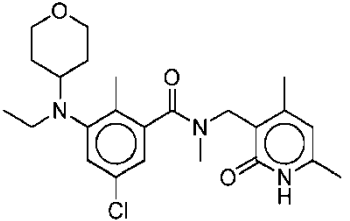
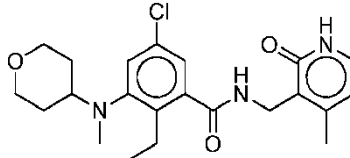
Compuesto Número	Estructura
174	
175	
176	
177	
178	

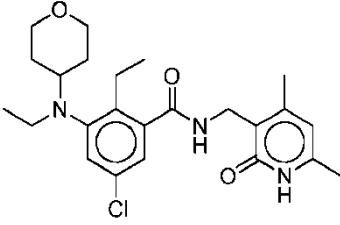
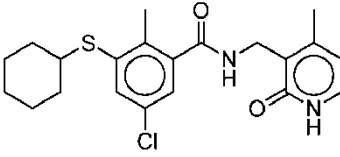
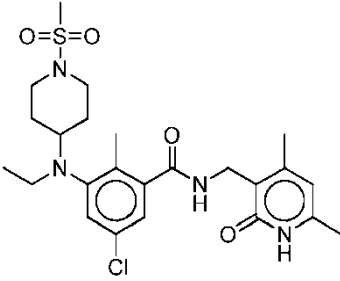
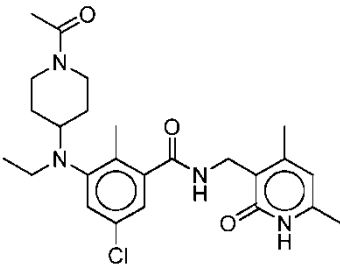
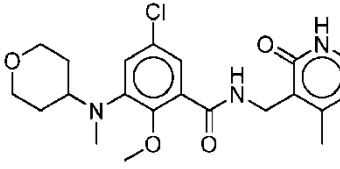
Compuesto Número	Estructura
179	
180	
181	
182	
184	

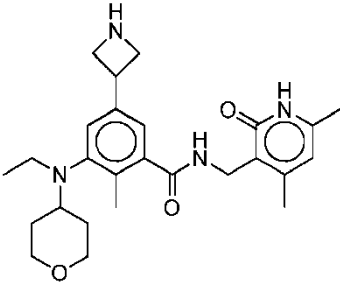
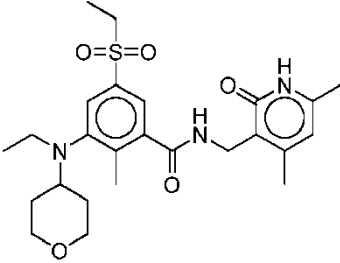
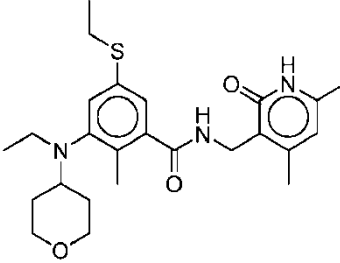
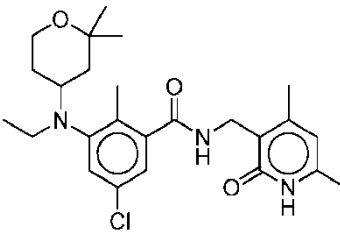
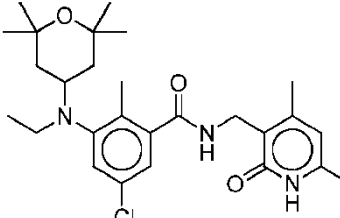
Compuesto Número	Estructura
186	
187	
188	
189	
190	

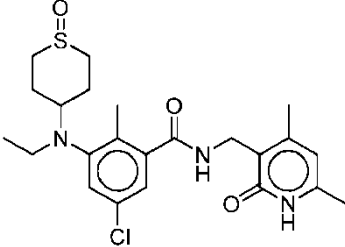
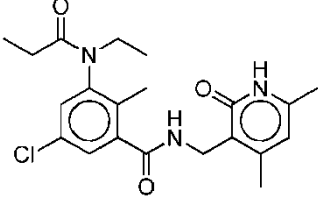
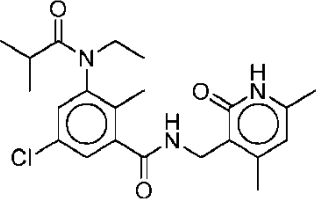
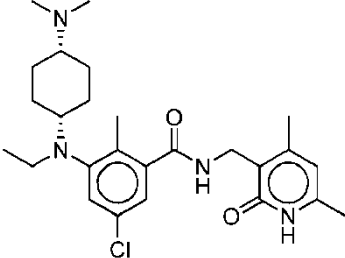
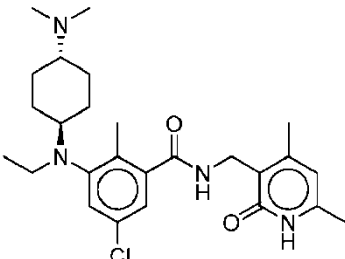
Compuesto Número	Estructura
191	
192	
193	
194	
195	

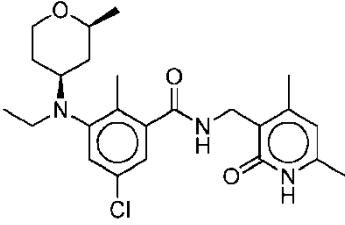
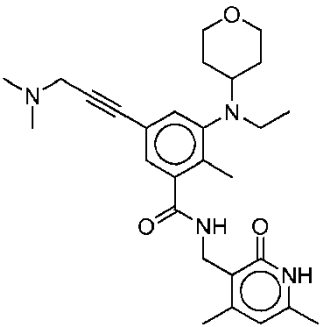
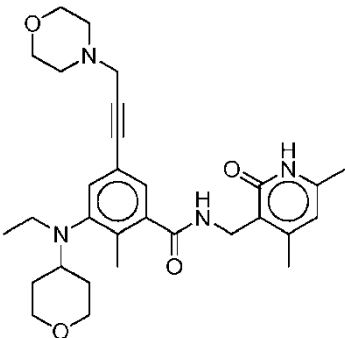
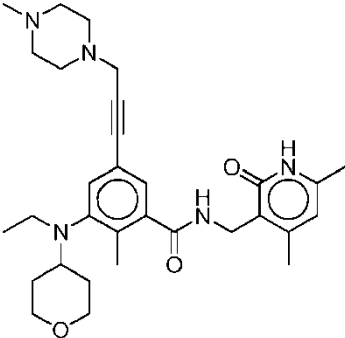
Compuesto Número	Estructura
196	
197	
198	
199	
200	

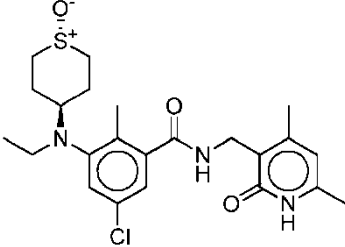
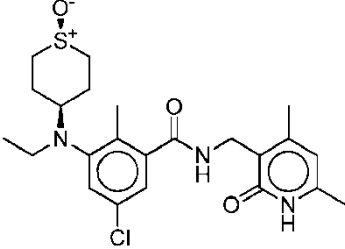
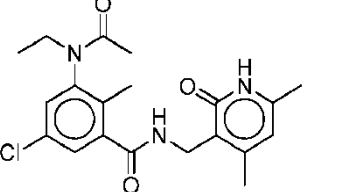
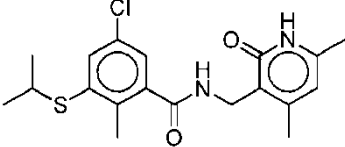
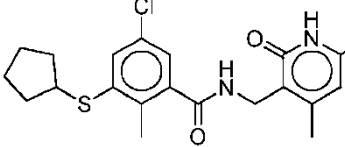
Compuesto Número	Estructura
202	 <p>Chemical structure of compound 202: A central benzene ring substituted with a morpholine ring via a 2-ethoxyethyl chain, an ethyl group, and a morpholine ring. The benzene ring is also substituted with a methyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a methylene group, which is further linked to a 2,4,6-trimethyl-1H-pyridin-3(1H)-one ring.</p>
203	 <p>Chemical structure of compound 203: Similar to compound 202, but the morpholine ring is connected to the benzene ring via a 3-ethoxypropyl chain instead of a 2-ethoxyethyl chain.</p>
204	 <p>Chemical structure of compound 204: A central benzene ring substituted with a morpholine ring via an ethyl group, a methyl group, and a chlorine atom. The benzene ring is also substituted with a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a methylene group, which is further linked to a 2,4,6-trimethyl-1H-pyridin-3(1H)-one ring.</p>
205	 <p>Chemical structure of compound 205: A central benzene ring substituted with a morpholine ring via a methyl group, an ethyl group, and a chlorine atom. The benzene ring is also substituted with a carbonyl group. The carbonyl group is linked to a methylene group, which is further linked to a 2,4,6-trimethyl-1H-pyridin-3(1H)-one ring.</p>

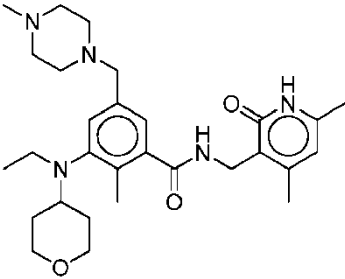
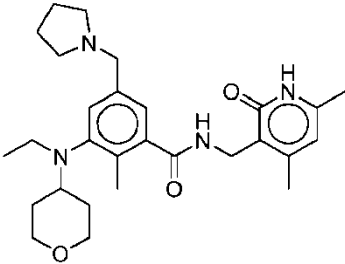
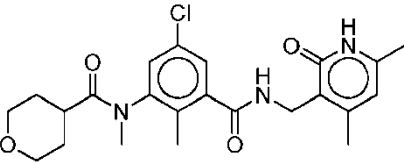
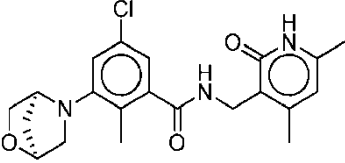
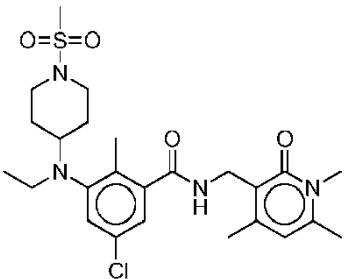
Compuesto Número	Estructura
206	
207	
210	
211	
212	

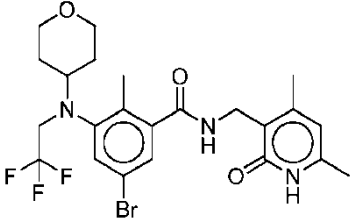
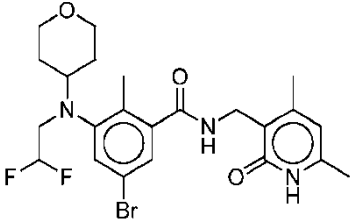
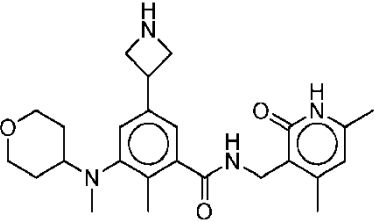
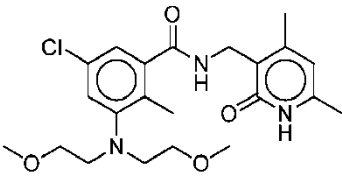
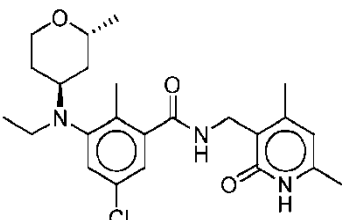
Compuesto Número	Estructura
213	
214	
215	
216	
217	

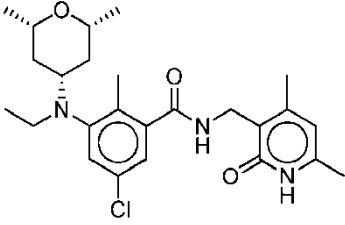
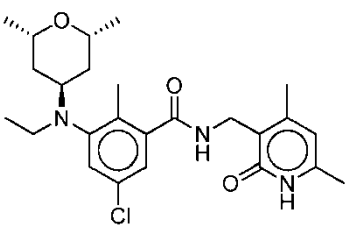
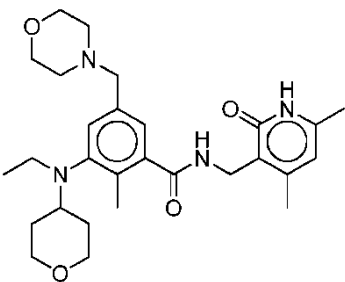
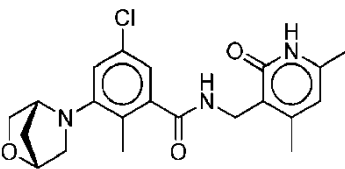
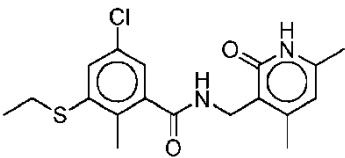
Compuesto Número	Estructura
218	
219	
220	
221	
222	

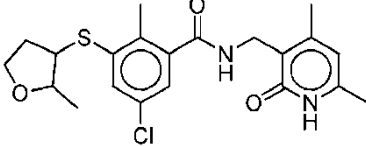
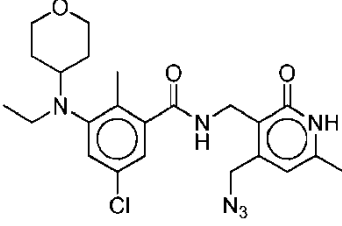
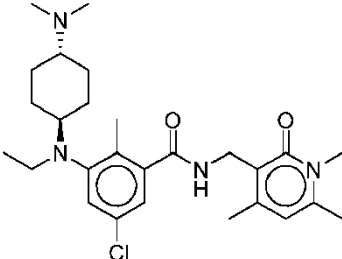
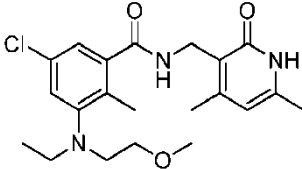
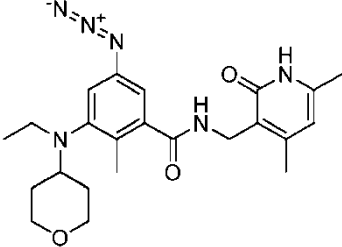
Compuesto Número	Estructura
223	
225	
226	
227	

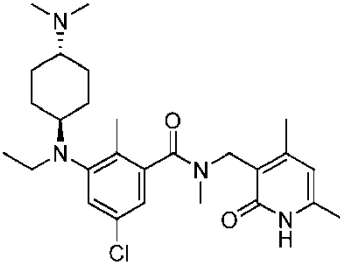
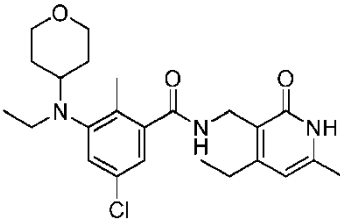
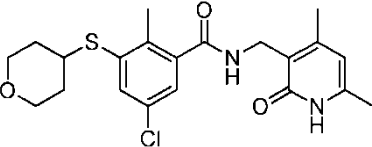
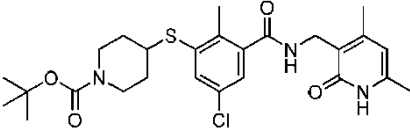
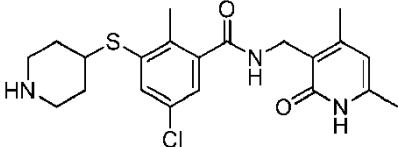
Compuesto Número	Estructura
228	
229	
230	
231	
232	

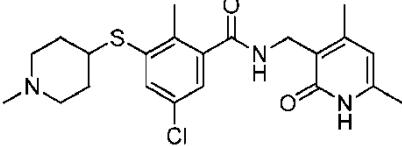
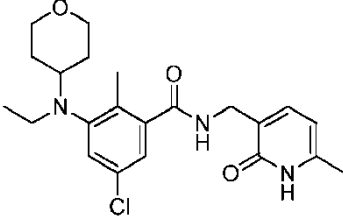
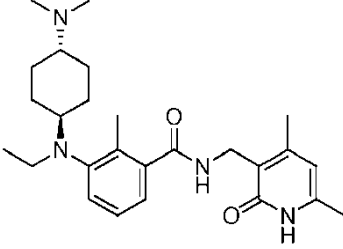
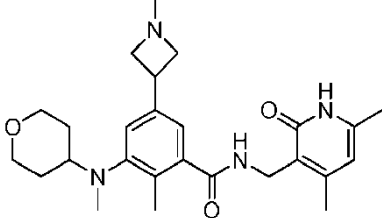
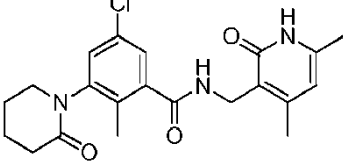
Compuesto Número	Estructura
235	
236	
237	
238	
242	

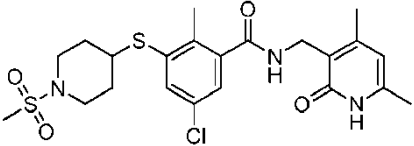
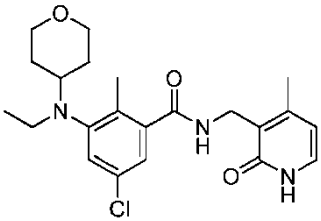
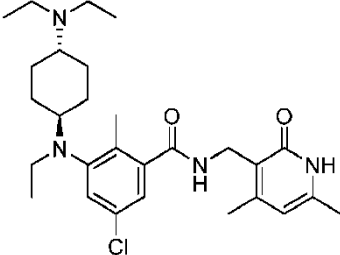
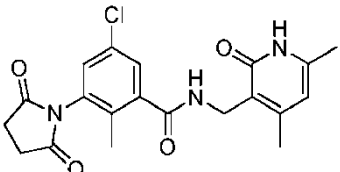
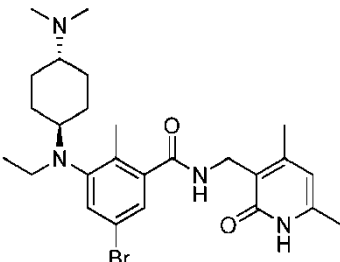
Compuesto Número	Estructura
243	
244	
245	
246	
247	

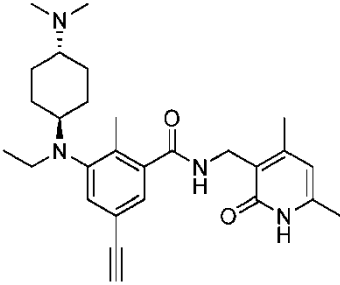
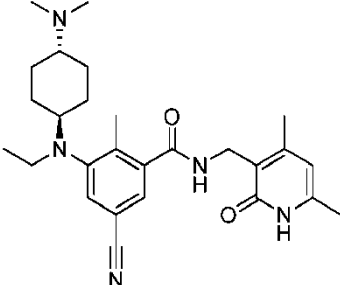
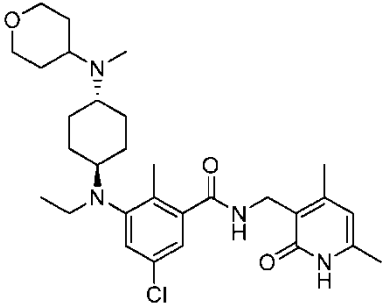
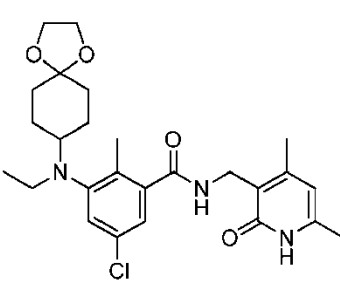
Compuesto Número	Estructura
248	
249	
250	
251	
252	

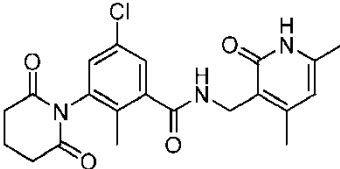
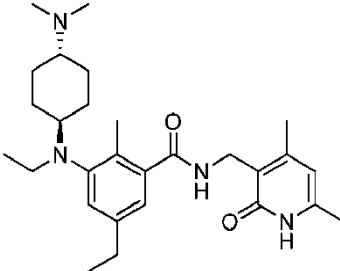
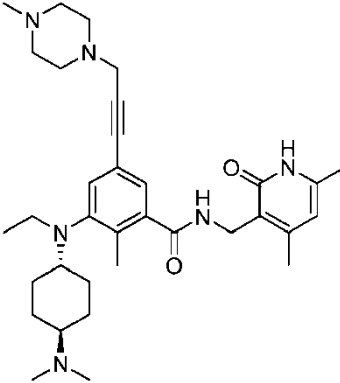
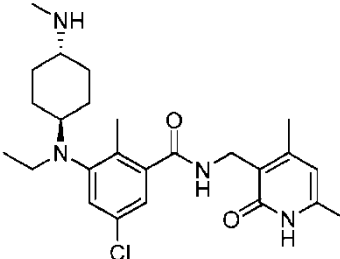
Compuesto Número	Estructura
253	
255	
256	
257	
260	

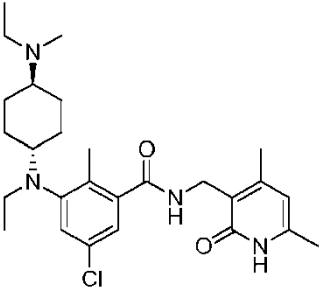
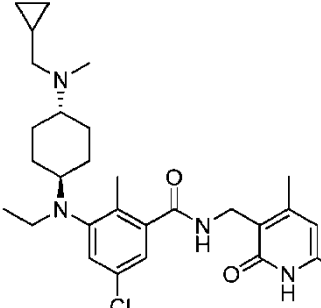
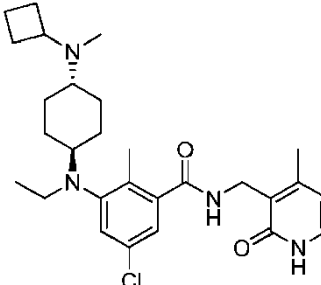
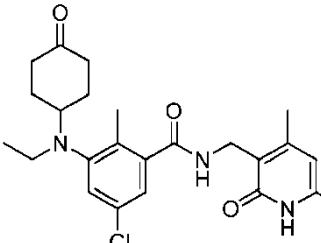
Compuesto Número	Estructura
261	
262	
263	
264	
265	

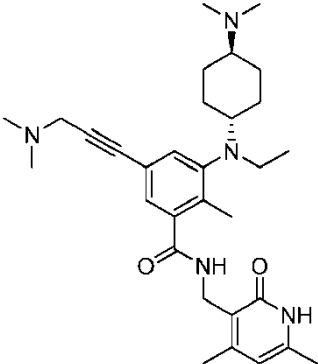
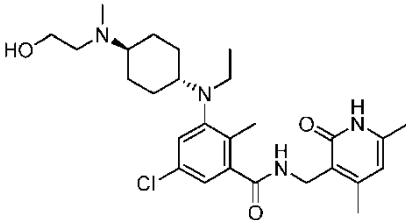
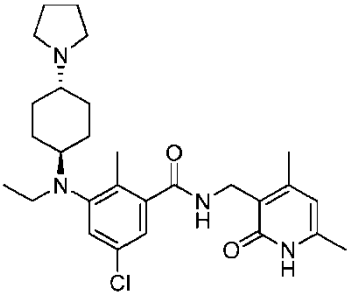
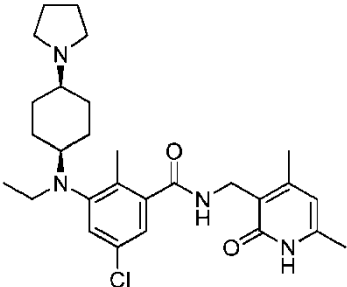
Compuesto Número	Estructura
266	
267	
268	
269	
270	

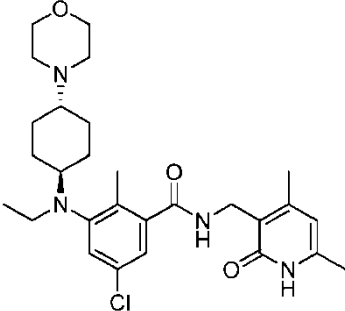
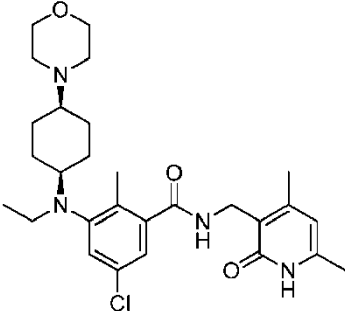
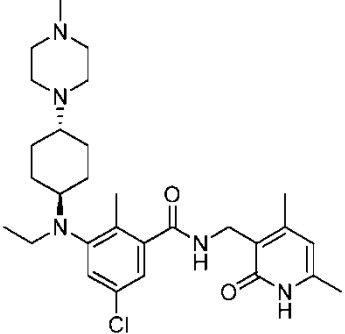
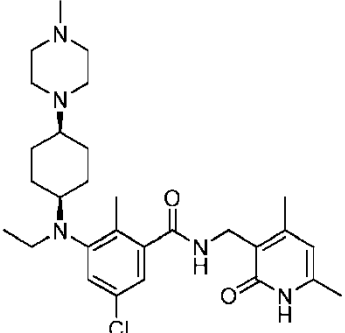
Compuesto Número	Estructura
271	
272	
273	
274	
276	

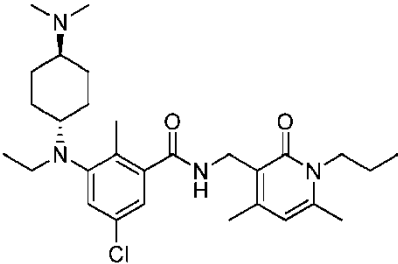
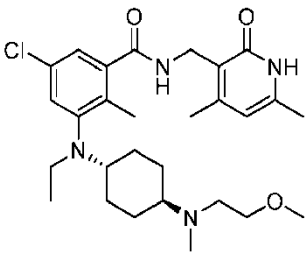
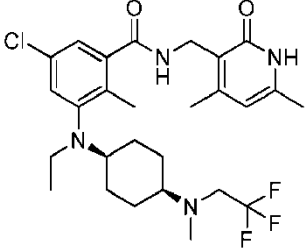
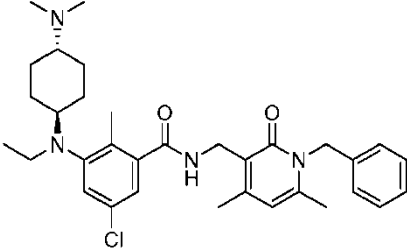
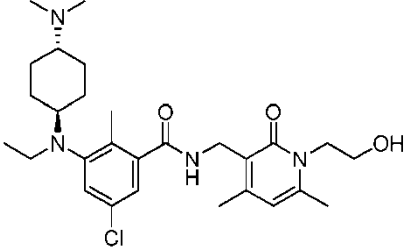
Compuesto Número	Estructura
277	
278	
279	
280	

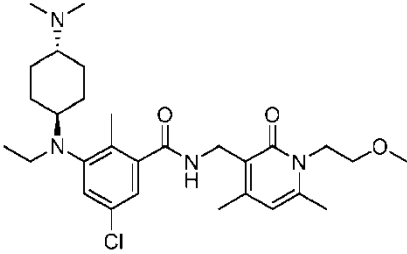
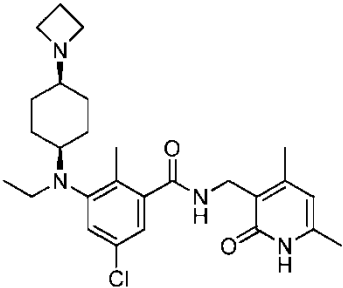
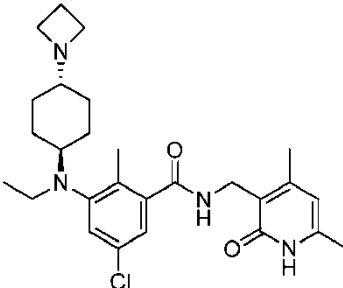
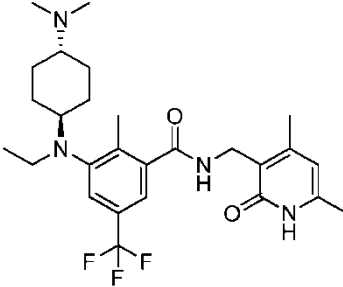
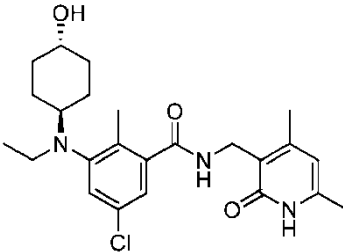
Compuesto Número	Estructura
281	
282	
283	
284	

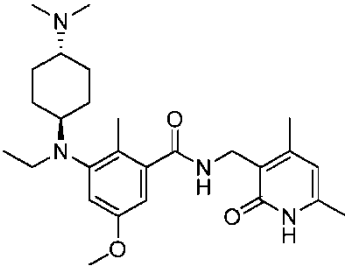
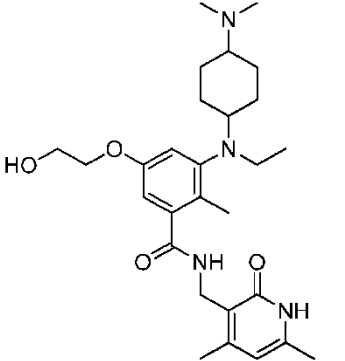
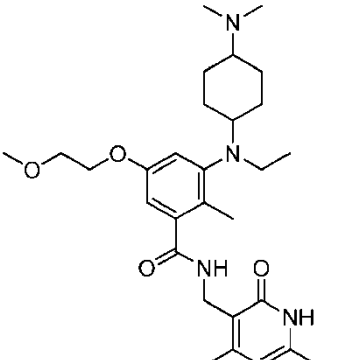
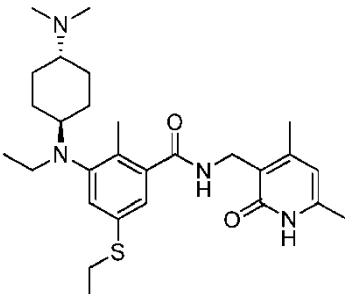
Compuesto Número	Estructura
285	 <chem>CCN(CC)C1CCCCC1[C@@H]2C=CC(=C(C)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C=C2Cl</chem>
286	 <chem>CCN(CC)C1CCCCC1[C@@H]2C=CC(=C(C)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C=C2Cl</chem>
287	 <chem>CCN(CC)C1CCCCC1[C@@H]2C=CC(=C(C)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C=C2Cl</chem>
288	 <chem>CCN1CCCC(=O)C1[C@@H]2C=CC(=C(C)C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)C=C2Cl</chem>

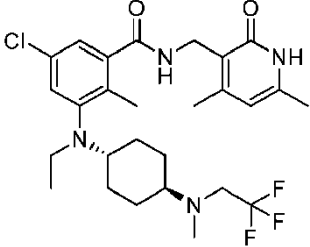
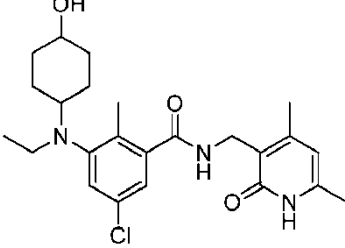
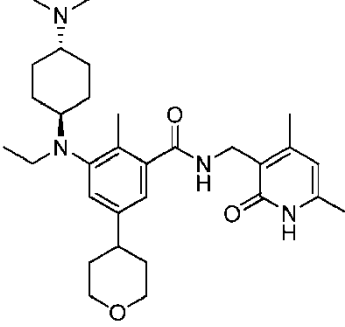
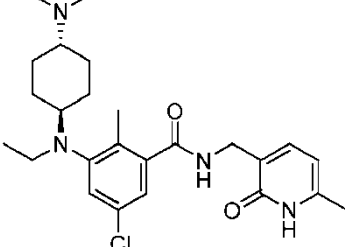
Compuesto Número	Estructura
290	
291	
292	
293	

Compuesto Número	Estructura
294	
295	
296	
297	

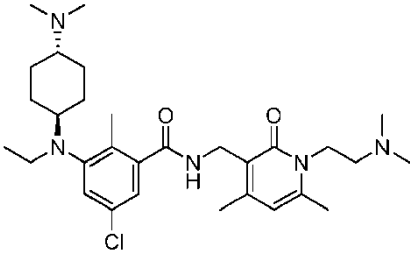
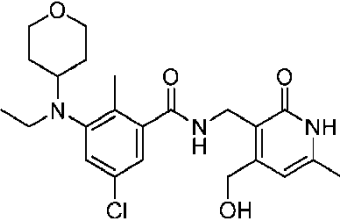
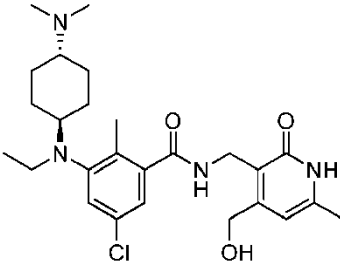
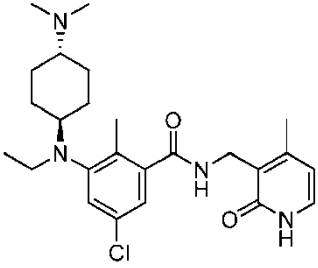
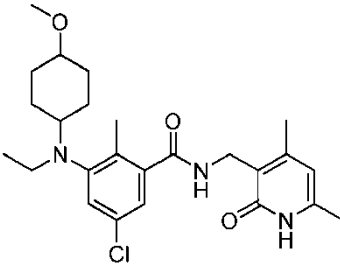
Compuesto Número	Estructura
298	
299	
300	
301	
302	

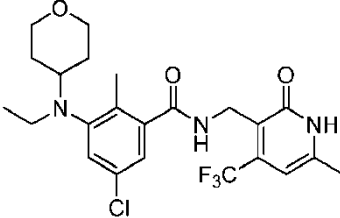
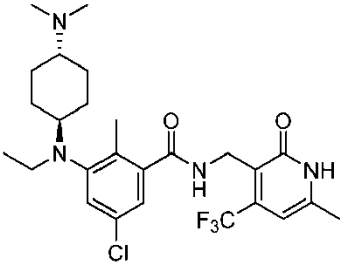
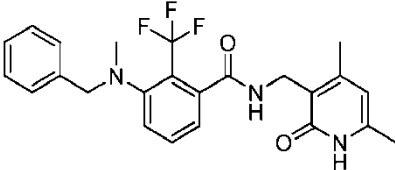
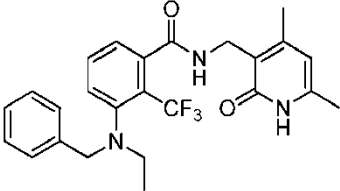
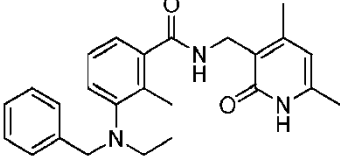
Compuesto Número	Estructura
303	 <chem>CCN(C)C1CCCCC1[C@@H](CC)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(NC(=O)NCCOC)C=C(C)C3</chem>
304	 <chem>CCN(C)C1CCCCC1[C@@H](CC)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(NC(=O)N)C=C(C)C3=O</chem>
305	 <chem>CCN(C)C1CCCCC1[C@@H](CC)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(NC(=O)N)C=C(C)C3=O</chem>
306	 <chem>CCN(C)C1CCCCC1[C@@H](CC)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(NC(=O)N)C=C(C)C3=O</chem>
307	 <chem>CCN(C)C1CCCCC1[C@@H](CC)C2=CC=C(C=C2)C(=O)NCC3=C(NC(=O)N)C=C(C)C3=O</chem>

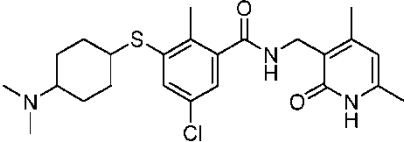
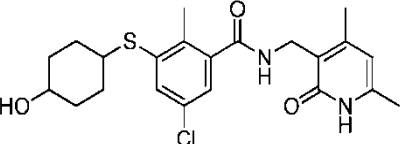
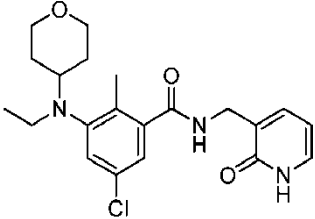
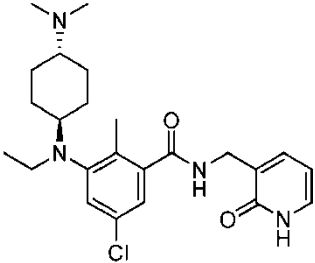
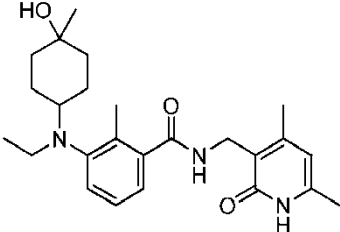
Compuesto Número	Estructura
308	
309	
310	
311	

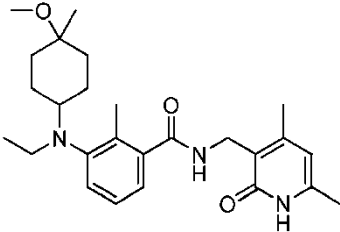
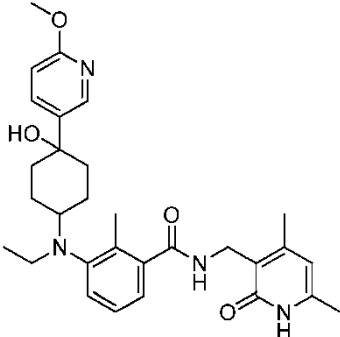
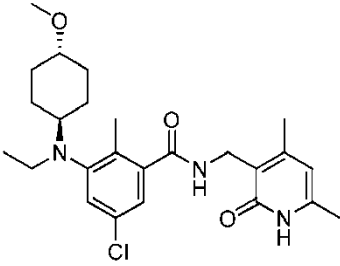
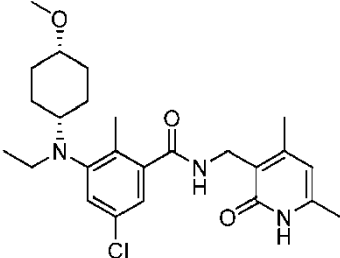
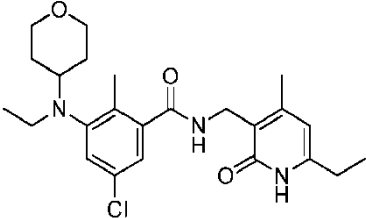
Compuesto Número	Estructura
312	 <p>Chemical structure of compound 312: A central benzene ring is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 4-position, a methyl group (Me) at the 3-position, and a nitrogen atom at the 1-position. The nitrogen atom is bonded to an ethyl group (Et) and a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is further substituted with a methyl group (Me) and a nitrogen atom bonded to a methyl group (Me) and a trifluoromethyl group (CF₃). The central benzene ring is also bonded to a carbonyl group (C=O) at the 2-position, which is linked via a methylene group (-CH₂-) to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (Me) at the 4-position.</p>
313	 <p>Chemical structure of compound 313: A central benzene ring is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 4-position, a methyl group (Me) at the 3-position, and a nitrogen atom at the 1-position. The nitrogen atom is bonded to an ethyl group (Et) and a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is substituted with a hydroxyl group (OH) at the 1-position. The central benzene ring is also bonded to a carbonyl group (C=O) at the 2-position, which is linked via a methylene group (-CH₂-) to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (Me) at the 4-position.</p>
315	 <p>Chemical structure of compound 315: A central benzene ring is substituted with a methyl group (Me) at the 3-position, a nitrogen atom at the 1-position, and a morpholine ring at the 4-position. The nitrogen atom is bonded to an ethyl group (Et) and a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is substituted with a methyl group (Me) and a nitrogen atom bonded to two methyl groups (Me). The central benzene ring is also bonded to a carbonyl group (C=O) at the 2-position, which is linked via a methylene group (-CH₂-) to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (Me) at the 4-position.</p>
316	 <p>Chemical structure of compound 316: A central benzene ring is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 4-position, a methyl group (Me) at the 3-position, and a nitrogen atom at the 1-position. The nitrogen atom is bonded to an ethyl group (Et) and a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is substituted with a methyl group (Me) and a nitrogen atom bonded to two methyl groups (Me). The central benzene ring is also bonded to a carbonyl group (C=O) at the 2-position, which is linked via a methylene group (-CH₂-) to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (Me) at the 4-position.</p>

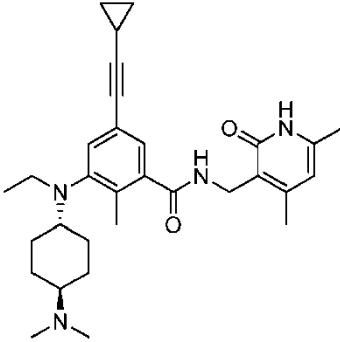
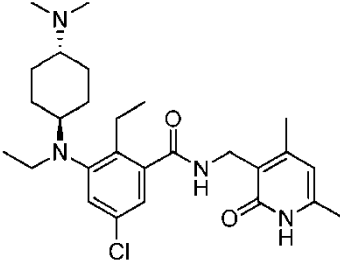
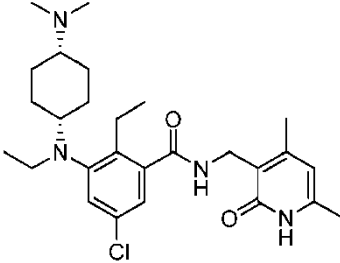
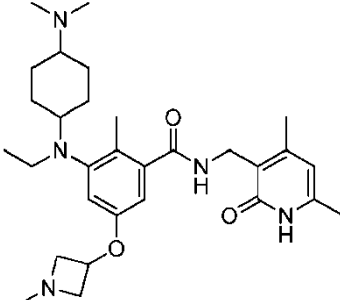
Compuesto Número	Estructura
319	
320	
321	
322	
323	

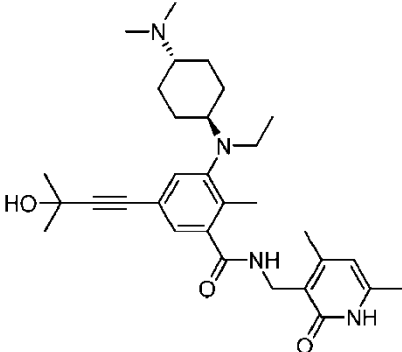
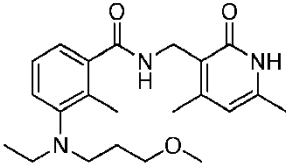
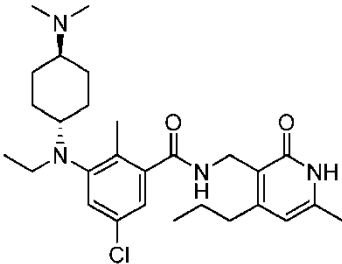
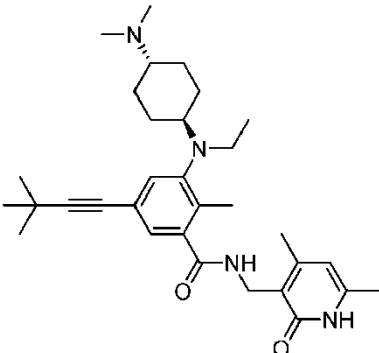
Compuesto Número	Estructura
324	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(CC)C3=CC=C(C=C3)N(C)C4CCCCC4</chem>
325	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCOCC3C4=CC=C(C=C4)O</chem>
326	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCOCC3C4=CC=C(C=C4)O</chem>
327	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCOCC3C4=CC=C(C=C4)N</chem>
329	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCOCC3C4=CC=C(C=C4)OC</chem>

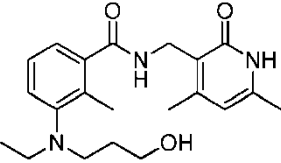
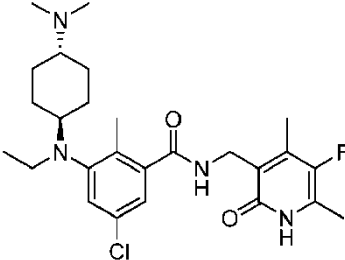
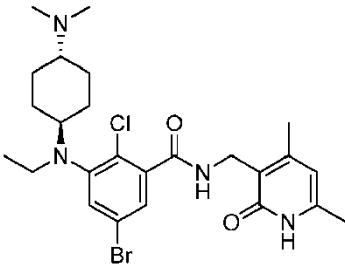
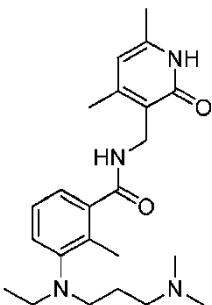
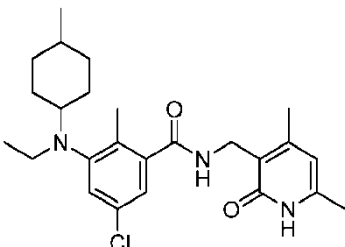
Compuesto Número	Estructura
330	
331	
332	
333	
334	

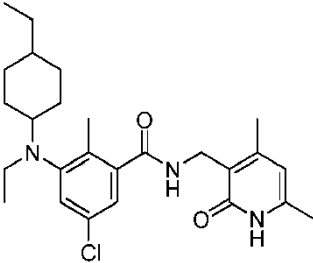
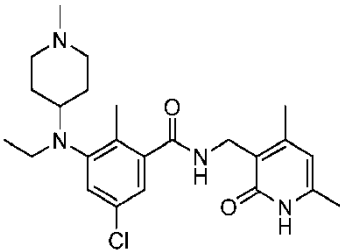
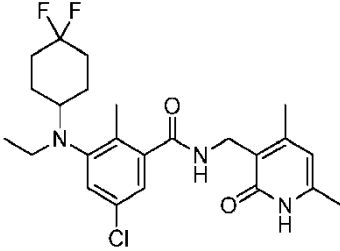
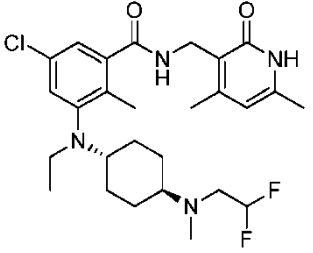
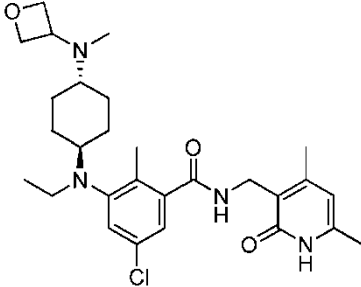
Compuesto Número	Estructura
335	
336	
337	
338	
339	

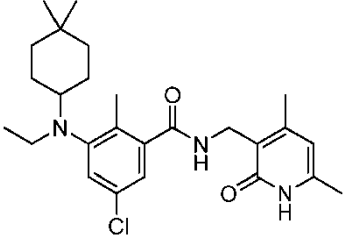
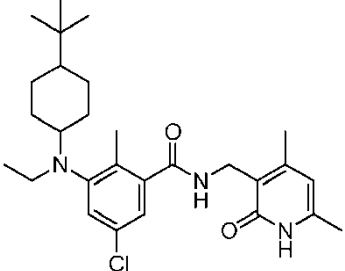
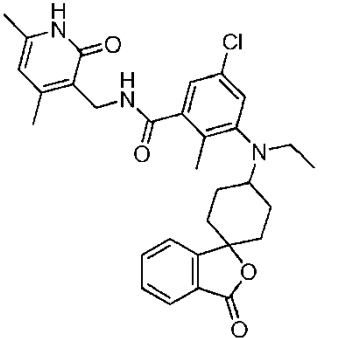
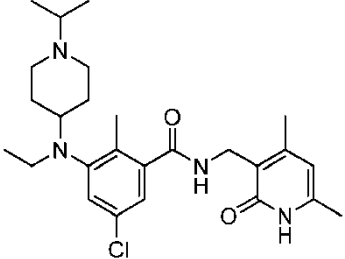
Compuesto Número	Estructura
340	
341	
343	
344	
345	

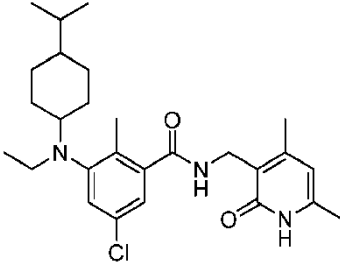
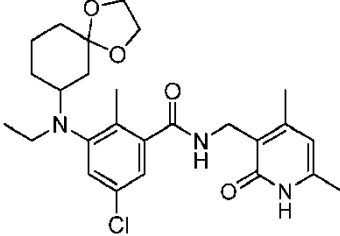
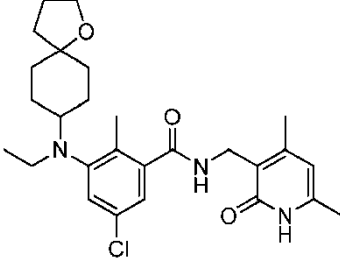
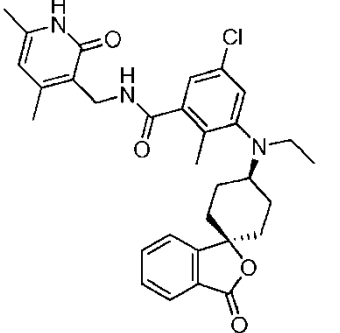
Compuesto Número	Estructura
346	
347	
348	
349	

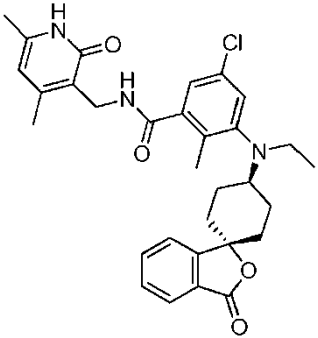
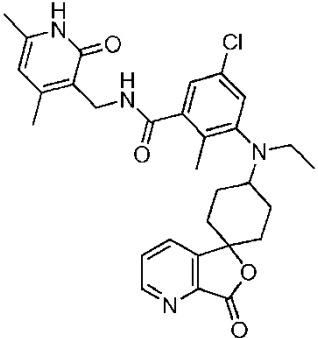
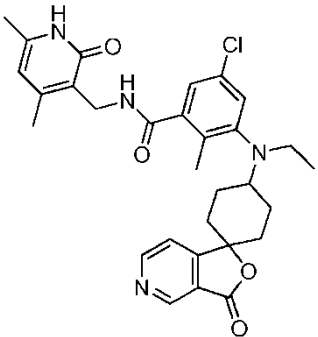
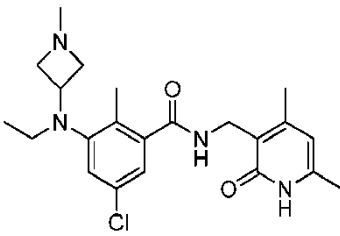
Compuesto Número	Estructura
350	 <p>Chemical structure of compound 350: A central benzene ring is substituted with a tert-butyl group, a methyl group, and a (1-ethyl-4-(dimethylamino)cyclohexyl)amino group. The benzene ring is also connected via a triple bond to a propargyl alcohol group (HO-CH₂-CH₂-C≡C-). The benzene ring is further substituted with a methyl group and a methylamino group (-NH-CH₂-) which is connected to a pyridin-2(1H)-one ring.</p>
352	 <p>Chemical structure of compound 352: A central benzene ring is substituted with a methyl group and a (1-ethoxypropyl)amino group (-NH-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-). The benzene ring is also connected via a triple bond to a propargyl alcohol group (HO-CH₂-CH₂-C≡C-). The benzene ring is further substituted with a methyl group and a methylamino group (-NH-CH₂-) which is connected to a pyridin-2(1H)-one ring.</p>
353	 <p>Chemical structure of compound 353: A central benzene ring is substituted with a methyl group, a chlorine atom, and a (1-ethyl-4-(dimethylamino)cyclohexyl)amino group. The benzene ring is also connected via a triple bond to a propargyl alcohol group (HO-CH₂-CH₂-C≡C-). The benzene ring is further substituted with a methyl group and a methylamino group (-NH-CH₂-) which is connected to a pyridin-2(1H)-one ring.</p>
354	 <p>Chemical structure of compound 354: A central benzene ring is substituted with a methyl group and a (1-ethyl-4-(dimethylamino)cyclohexyl)amino group. The benzene ring is also connected via a triple bond to a propargyl alcohol group (HO-CH₂-CH₂-C≡C-). The benzene ring is further substituted with a methyl group and a methylamino group (-NH-CH₂-) which is connected to a pyridin-2(1H)-one ring.</p>

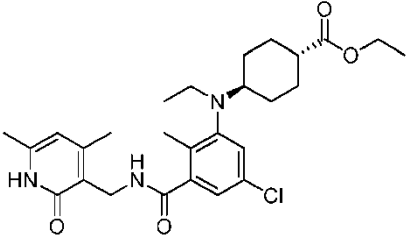
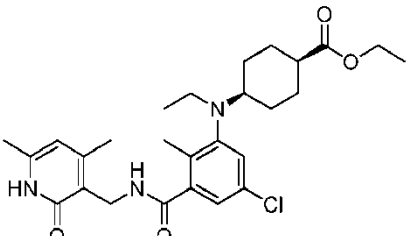
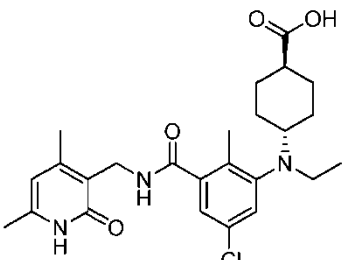
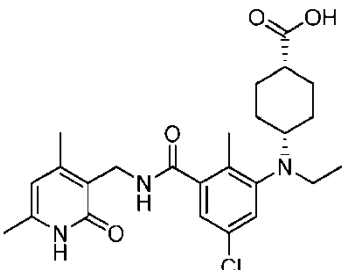
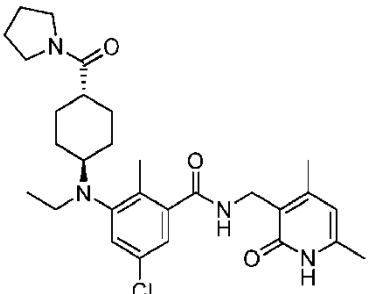
Compuesto Número	Estructura
355	
356	
357	
358	
360	

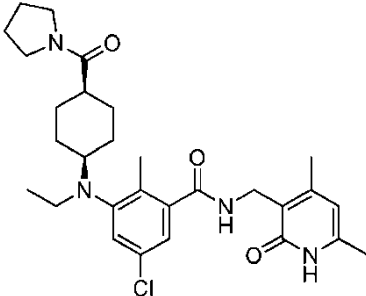
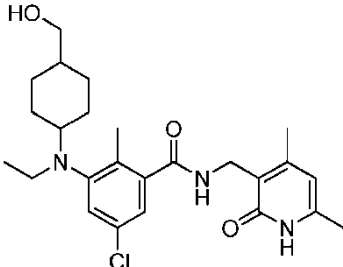
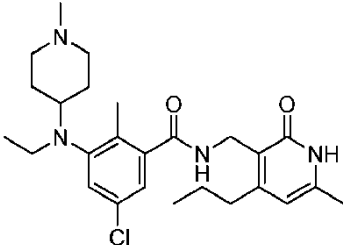
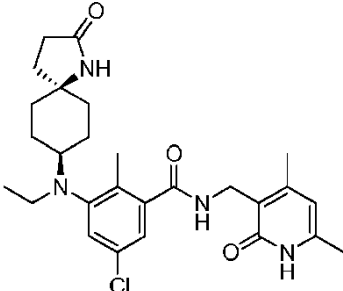
Compuesto Número	Estructura
361	
362	
363	
364	
365	

Compuesto Número	Estructura
366	
367	
368	
369	

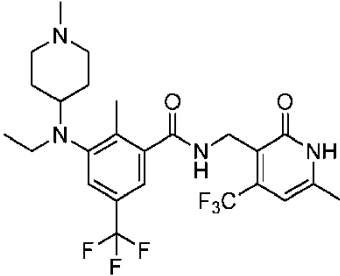
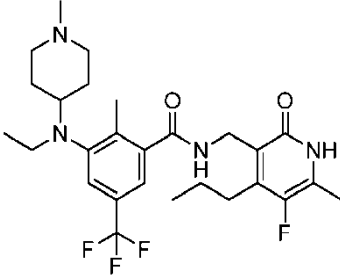
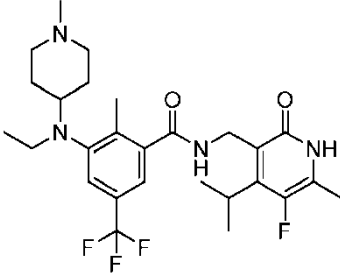
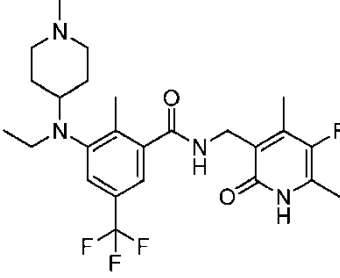
Compuesto Número	Estructura
370	 <p>Chemical structure of compound 370: A central benzene ring substituted with a chlorine atom at the para position, a methyl group at the ortho position, and a diethylamino group at the other ortho position. This benzene ring is connected via a carbonyl group to a methylene group, which is further connected to a pyridin-2(1H)-one ring substituted with two methyl groups.</p>
371	 <p>Chemical structure of compound 371: Similar to compound 370, but the diethylamino group is attached to a spirocyclic system consisting of a cyclohexane ring and a tetrahydrofuran ring.</p>
372	 <p>Chemical structure of compound 372: Similar to compound 370, but the diethylamino group is attached to a spirocyclic system consisting of a cyclohexane ring and a tetrahydrofuran ring in a different orientation.</p>
373	 <p>Chemical structure of compound 373: A complex molecule featuring a pyridin-2(1H)-one ring substituted with two methyl groups, connected via a methylene group to a carbonyl group. This carbonyl group is further connected to a benzene ring substituted with a chlorine atom and a methyl group. The benzene ring is also connected to a diethylamino group and a spirocyclic system consisting of a cyclohexane ring and a benzofuran ring.</p>

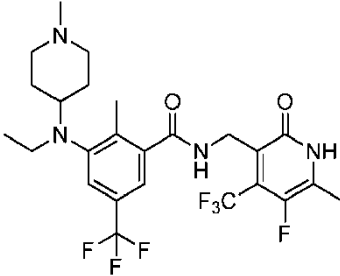
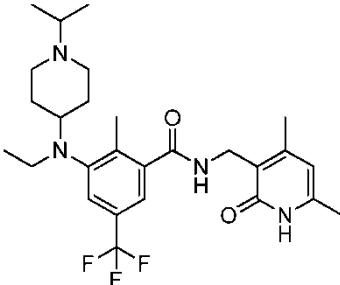
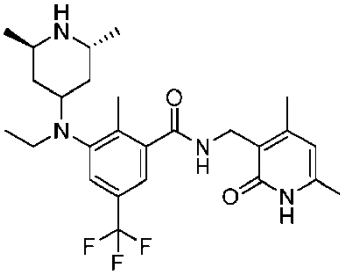
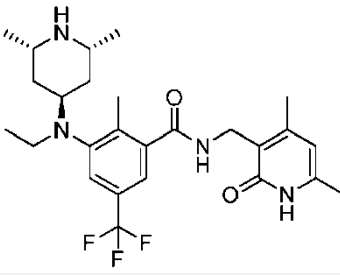
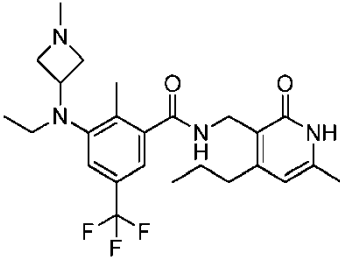
Compuesto Número	Estructura
374	
375	
376	
377	

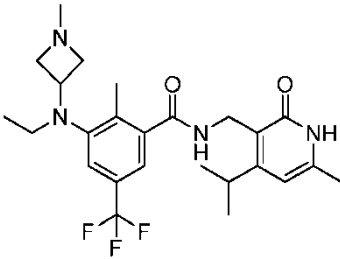
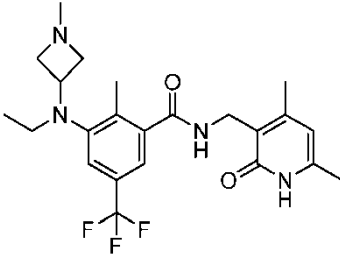
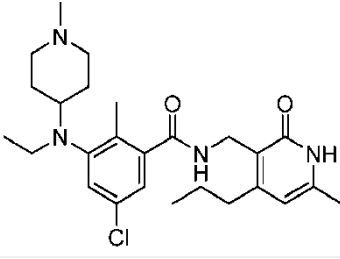
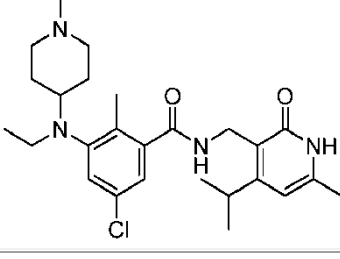
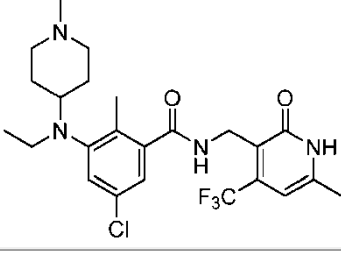
Compuesto Número	Estructura
378	
379	
380	
381	
382	

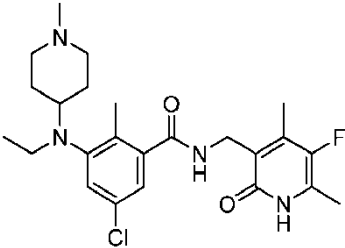
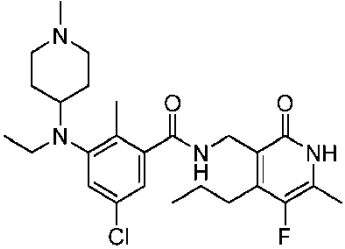
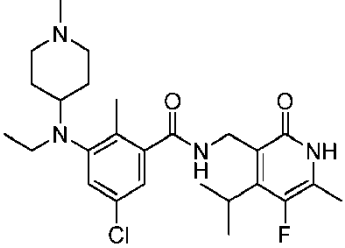
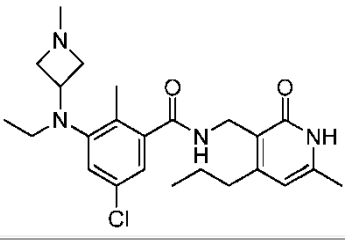
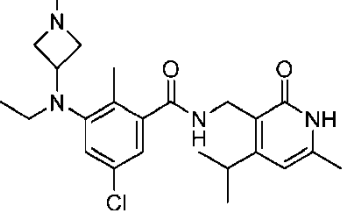
Compuesto Número	Estructura
383	 <p>Chemical structure of compound 383: A central benzene ring substituted with a chlorine atom (Cl), a methyl group (CH₃), and an ethylamino group (N-ethyl). The benzene ring is connected via a carbonyl group (C=O) to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has methyl groups at the 3 and 6 positions. The benzene ring is also connected via a carbonyl group to a cyclohexane ring, which has a pyrrolidine ring attached to its 1-position.</p>
384	 <p>Chemical structure of compound 384: Similar to compound 383, but the cyclohexane ring is substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) instead of a pyrrolidine ring.</p>
385	 <p>Chemical structure of compound 385: Similar to compound 383, but the cyclohexane ring is substituted with a methylpiperidine ring instead of a pyrrolidine ring.</p>
388	 <p>Chemical structure of compound 388: Similar to compound 383, but the cyclohexane ring is substituted with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group instead of a pyrrolidine ring.</p>

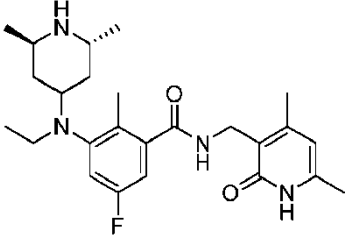
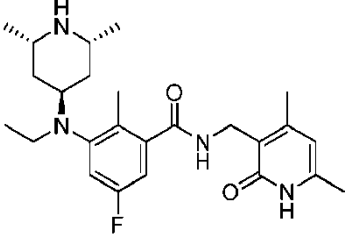
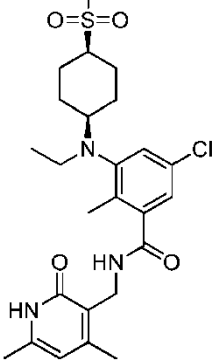
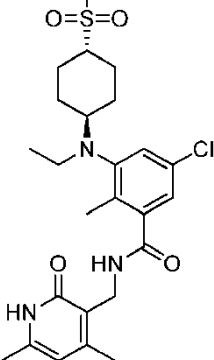
Compuesto Número	Estructura
391	
392	
393	
394	

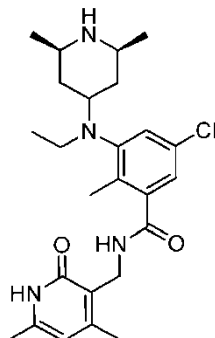
Compuesto Número	Estructura
395	 <p>Chemical structure of compound 395: A central benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position, a methyl group (-CH₃) at the meta position, and a diethylmethylpiperazine group (-N(CH₂)₅CH₃) at the other meta position. This benzene ring is connected via a carbonyl group (-C(=O)-) to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (-CH₃) at the 4-position and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 5-position.</p>
396	 <p>Chemical structure of compound 396: A central benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position, a methyl group (-CH₃) at the meta position, and a diethylmethylpiperazine group (-N(CH₂)₅CH₃) at the other meta position. This benzene ring is connected via a carbonyl group (-C(=O)-) to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (-CH₃) at the 4-position and a fluorine atom (-F) at the 5-position.</p>
397	 <p>Chemical structure of compound 397: A central benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position, a methyl group (-CH₃) at the meta position, and a diethylmethylpiperazine group (-N(CH₂)₅CH₃) at the other meta position. This benzene ring is connected via a carbonyl group (-C(=O)-) to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (-CH₃) at the 4-position and a fluorine atom (-F) at the 5-position.</p>
398	 <p>Chemical structure of compound 398: A central benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position, a methyl group (-CH₃) at the meta position, and a diethylmethylpiperazine group (-N(CH₂)₅CH₃) at the other meta position. This benzene ring is connected via a carbonyl group (-C(=O)-) to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a pyridin-2(1H)-one ring. The pyridinone ring has a methyl group (-CH₃) at the 4-position and a fluorine atom (-F) at the 5-position.</p>

Compuesto Número	Estructura
399	 <chem>CCN(CC)C1CCN(C1)c2cc(C)c(C(F)(F)F)c2C(=O)NCC3=C(F)C(=O)NC3C(F)(F)F</chem>
400	 <chem>CCN(CC)C1CCN(C(C)C)C1)c2cc(C)c(C(F)(F)F)c2C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC3</chem>
401	 <chem>CCN(CC)C1CCN(C)C1)c2cc(C)c(C(F)(F)F)c2C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC3C</chem>
402	 <chem>CCN(CC)C1CCN(C)C1)c2cc(C)c(C(F)(F)F)c2C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC3C</chem>
403	 <chem>CCN(CC)C1CCN(C)C1)c2cc(C)c(C(F)(F)F)c2C(=O)NCC3=C(C)C(=O)NC3C</chem>

Compuesto Número	Estructura
404	 <chem>CCN(CC)C1CN(C)C1C2=CC=C(C=C2C3=NC(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>
405	 <chem>CCN(CC)C1CN(C)C1C2=CC=C(C=C2C3=NC(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>
406	 <chem>CCN(CC)C1CN(C)CCN1C2=CC=C(C=C2C3=NC(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
407	 <chem>CCN(CC)C1CN(C)CCN1C2=CC=C(C=C2C3=NC(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
408	 <chem>CCN(CC)C1CN(C)CCN1C2=CC=C(C=C2C3=NC(=O)NC4=C(C)C=CC4=O)C(=O)C5=CC=C(C=C5)ClC(F)(F)F</chem>

Compuesto Número	Estructura
409	
410	
411	
412	
413	

Compuesto Número	Estructura
414	 <p>Chemical structure of compound 414: A piperidine ring substituted with a methyl group (wedge), an ethyl group (dash), and a 4-fluoro-2-methylphenyl group. The piperidine nitrogen is bonded to a 2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)benzamide group.</p>
415	 <p>Chemical structure of compound 415: A piperidine ring substituted with two methyl groups (wedge and dash) and an ethyl group (dash). The piperidine nitrogen is bonded to a 4-fluoro-2-methylphenyl group. The piperidine ring is also bonded to a 2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)benzamide group.</p>
416	 <p>Chemical structure of compound 416: A piperidine ring substituted with a methyl group (wedge), an ethyl group (dash), and a 4-chloro-2-methylphenyl group. The piperidine nitrogen is bonded to a 2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)benzamide group.</p>
417	 <p>Chemical structure of compound 417: A piperidine ring substituted with a methyl group (wedge), an ethyl group (dash), and a 4-chloro-2-methylphenyl group. The piperidine nitrogen is bonded to a 2-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)benzamide group.</p>

Compuesto Número	Estructura
418	

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, -
 (5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)furan-2-carboxamida, N,N'-(5-(((4,6-dimetil-
 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-1,3-fenileno)diacetamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-
 5 il)metil)-3-pivalamidobenzamida, 3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-sulfonamido)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-
 dihidropiridin-3-il)metil)benzamida, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxibenzamida, N-((4,6-
 dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida, 3-alil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-
 il)metil)-4,5-dimetoxibenzamida, 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-
 10 metoxibenzamida, 3-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-hidroxi-5-metoxibenzamida o 3-bromo-
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-4-propoxibenzamida o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en un método para el tratamiento o la
 prevención del cáncer.

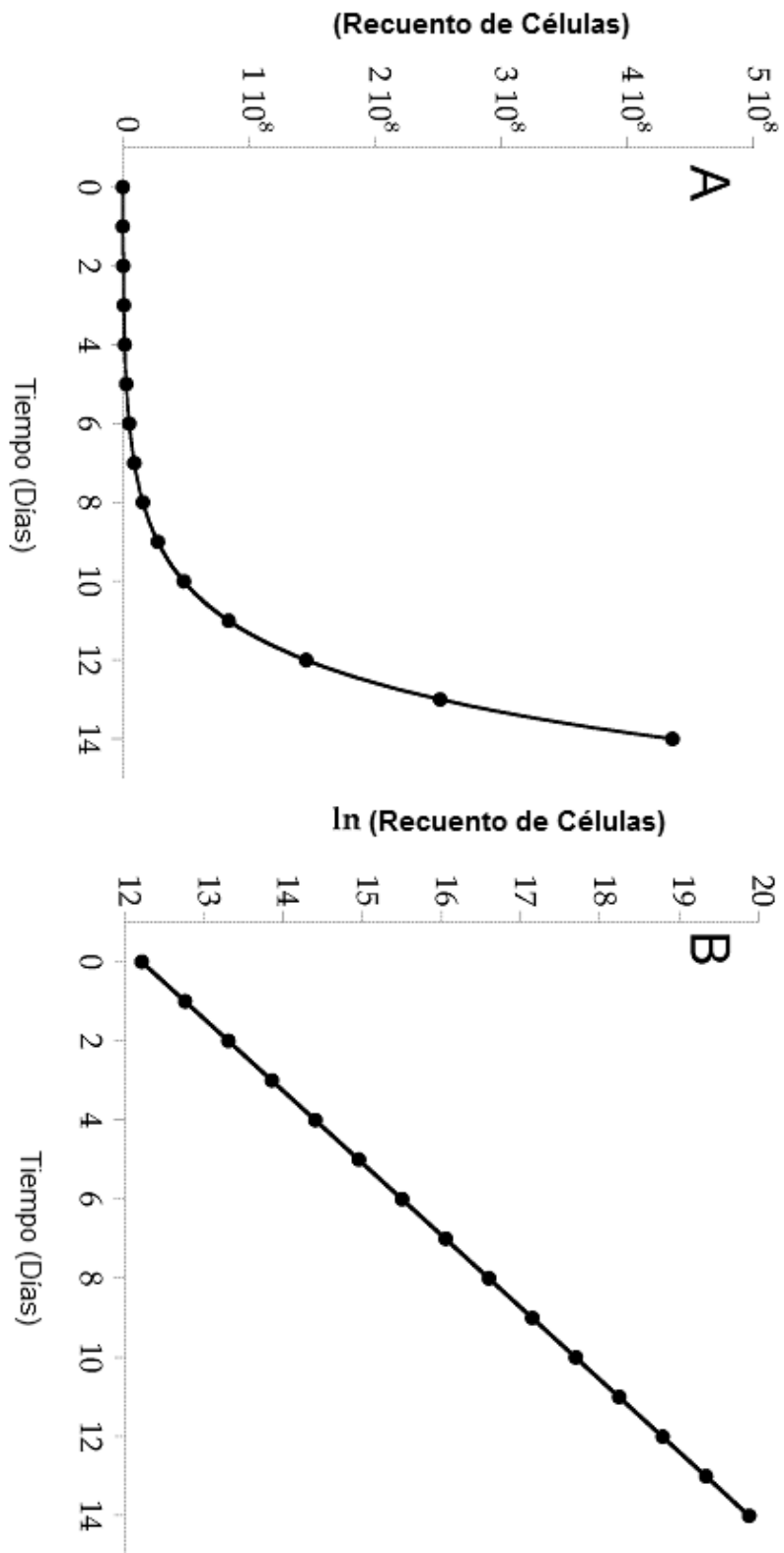


Figura 1

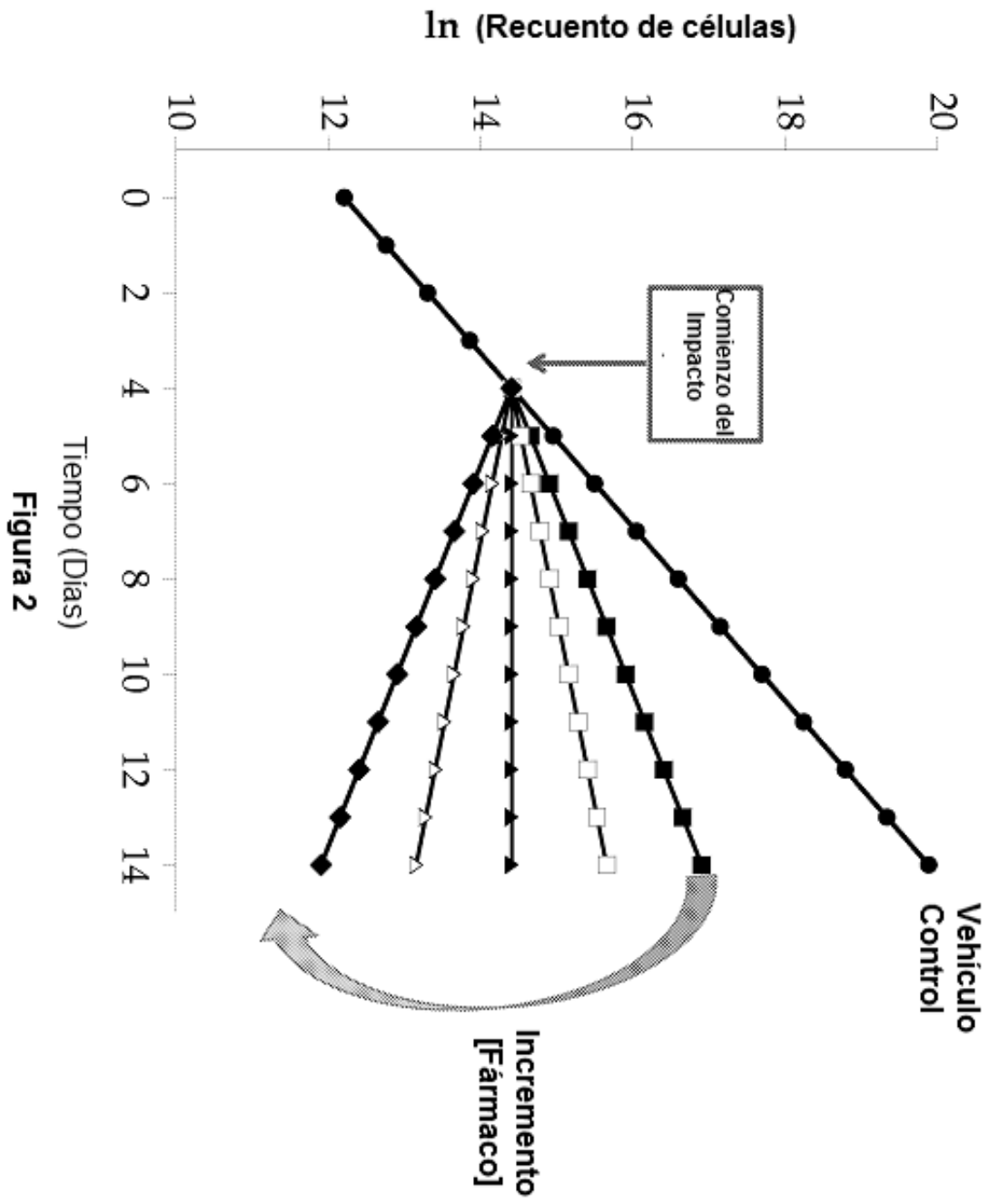


Figura 2

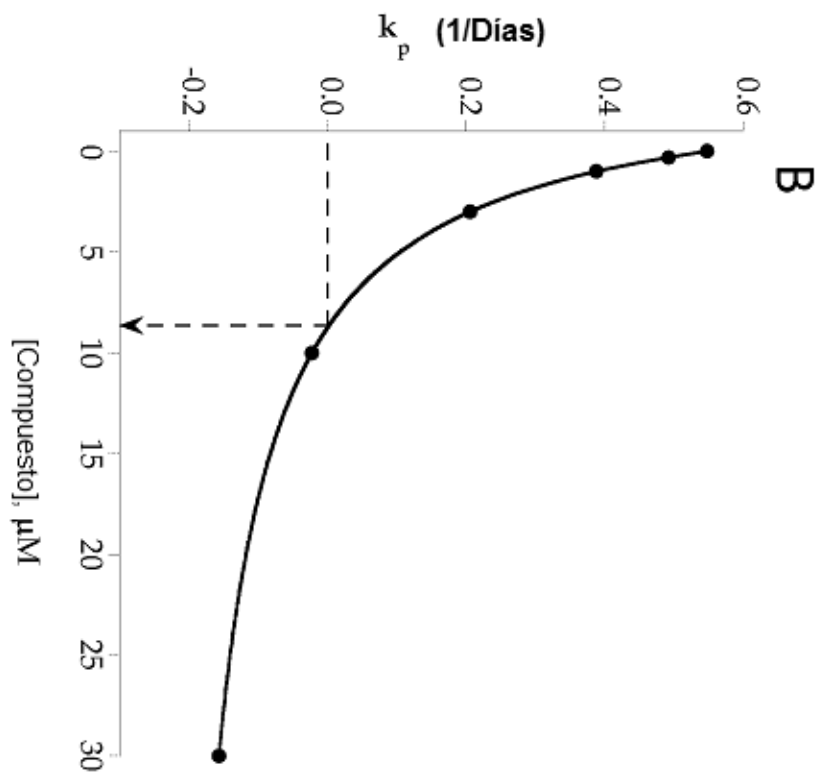
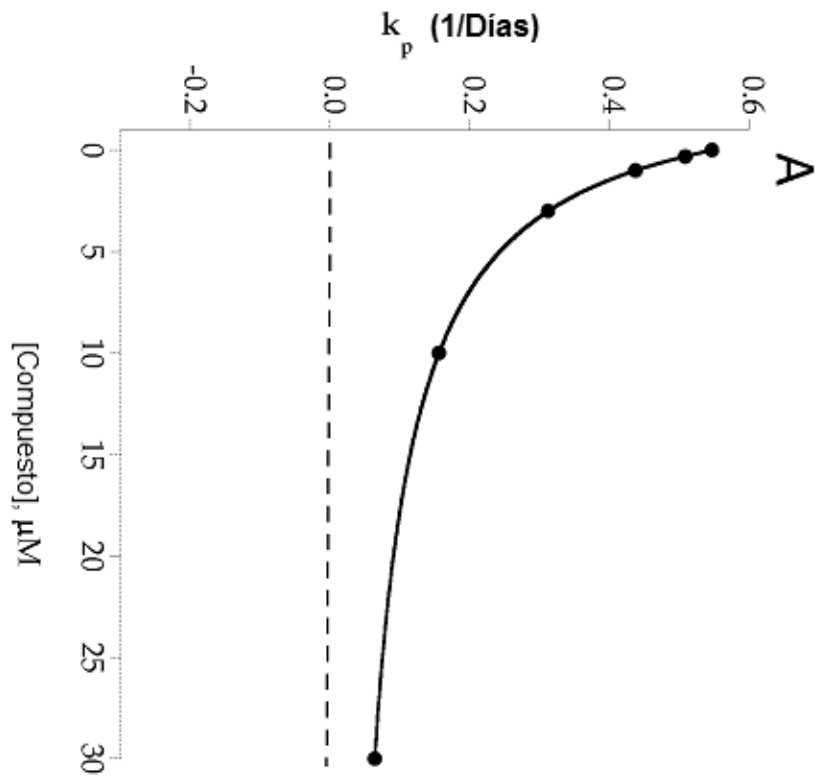


Figura 3

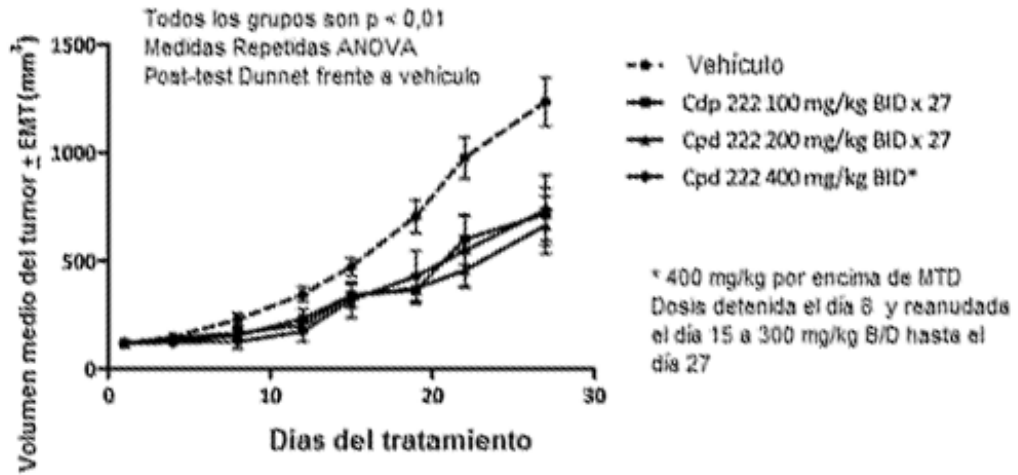


Figura 4

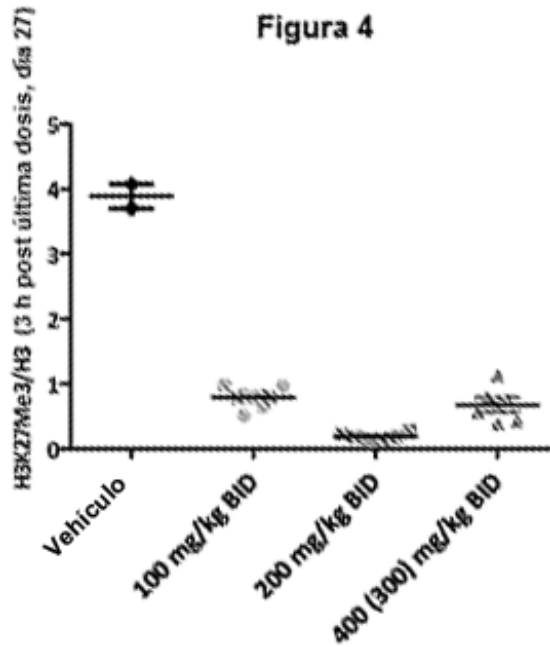


Figura 5