

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 966**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015 PCT/CN2015/079755**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15180614**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015 E 15800053 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3148987**

54 Título: **Derivados de piperazina como moduladores de ROR-gamma**

30 Prioridad:

28.05.2014 WO PCT/CN2014/078701

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

18.06.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**LEI, HUI;
MA, XIN;
REN, FENG;
LIN, XICHEN y
MARQUIS, ROBERT W., JR.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 716 966 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina como moduladores de ROR-gamma

La presente invención se refiere a nuevos moduladores del receptor gamma huérfano relacionado con retinoide (ROR γ) y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el ROR γ .

5 **Antecedentes de la invención**

Los receptores huérfanos relacionados con retinoide (ROR) son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas (Jetten & Joo (2006) *Adv. Dev. Biol.* 16:313-355). La familia de ROR consiste en tres miembros, ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada uno codificado por un gen separado (RORA, RORB y RORC, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio A/B N-terminal, un dominio de unión al ADN, un dominio bisagra y un dominio de unión a ligando. Cada gen de ROR genera varias isoformas que difieren solo en su dominio A/B N-terminal. Se han identificado dos isoformas de ROR γ : ROR γ 1 y ROR γ t (también conocida como ROR γ 2). ROR γ es un término usado para describir tanto ROR γ 1 como/o ROR γ t.

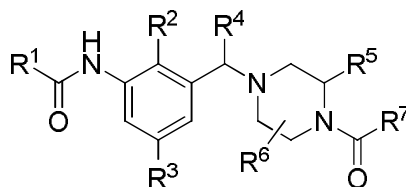
Aunque ROR γ 1 es expresado en una variedad de tejidos incluyendo el timo, músculo, riñón e hígado, ROR γ t es expresado exclusivamente en las células del sistema inmunitario. ROR γ t se ha identificado como un regulador clave de la diferenciación celular de Th17. Las células Th17 son un subconjunto de linfocitos T cooperadores que producen IL-17 y otras citoquinas proinflamatorias. Se ha mostrado que los linfocitos Th17 tienen funciones clave en varios modelos de enfermedad autoinmunitaria en ratones, incluyendo la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y la artritis inducida por colágeno (CIA). Además, se ha mostrado que los linfocitos Th17 o sus productos están asociadas con la patología de una variedad de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios humanos, incluyendo la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y asma (Jetten (2009) *Nucl.Recept.Signal.* 7: e003; Manel et al. (2008) *Nat. Immunol.* 9:641-649; Miossec y Kolls (2012) *Nat.Rev.Drug.Discov.* 10:763-776). La patogénesis de enfermedades autoinmunitarias crónicas incluyendo la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide surge al romperse la tolerancia hacia los autoantígenos y el desarrollo de linfocitos T efectores autoagresivos que se infiltran en los tejidos diana. Estudios han mostrado que los linfocitos Th17 son uno de los directores importantes del proceso inflamatorio en la autoinmunidad específica de tejido (Steinman (2008) *J. Exp. Med.* 205:1517-1522; Leung et al. (2010) *Cell. Mol. Immunol.* 7:182-189). Hay pruebas de que los linfocitos Th17 son activados durante el proceso de la enfermedad y son responsables del reclutamiento de otros tipos de células inflamatorias, en especial neutrófilos, para mediar la patología en el tejido objetivo (Korn et al. (2009) *Annu. Rev. Immunol.* 27:485-517).

El ROR γ t tiene una función crítica en las respuestas patógenas de los linfocitos Th17 (Ivanov et al. (2006) *Cell* 126:1121-1133). Ratones deficientes en ROR γ t muestran muy pocos linfocitos Th17. Además, la deficiencia en ROR γ t produce una mejora de la EAE. Se puede encontrar más apoyo para la función del ROR γ t en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias en las siguientes referencias: Jetten y Joo (2006) *Adv.Dev.Biol.* 16:313-355; Meier et al. (2007) *Immunity* 26:643-654; Aloisi y Pujol-Borrell (2006) *Nat. Rev. Immunol.* 6:205-217; Jager et al. (2009) *J. Immunol.* 183:7169-7177; Serafini et al. (2004) *Brain Pathol.* 14:164-174; Magliozzi et al. (2007) *Brain* 130:1089-1104; Barnes (2008) *Nat.Rev.Immunol.* 8:183-192; Miossec y Kolls (2012) *Nat.Rev.Drug.Discov.* 10:763-776.

A la luz de la función que tiene el ROR γ en la patogénesis de enfermedades, es deseable preparar compuestos que modulen la actividad del ROR γ , que se puedan usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

Breve exposición de la invención

La invención se dirige a nuevos moduladores de ROR γ y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el ROR γ . Específicamente, la invención se dirige a compuestos según la fórmula I.



Fórmula I

45

en donde de R¹ a R⁷ se definen como en la reivindicación 1, y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención proporciona compuestos de fórmula I para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el ROR γ . Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y espondilitis anquilosante.

Descripción detallada de la invención

Términos y definiciones

5 "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monovalente que tiene el número especificado de átomos componentes. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos componentes. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen 1, 2 o 3 ramificaciones. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo, y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo, y neopentilo), y hexilo.

10 "Cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado que tiene el número especificado de átomos componentes. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos condensados o con puente. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₇ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos componentes. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la presente memoria. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

15 "Exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero frente al otro expresado como un porcentaje. Como resultado, puesto que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0% ee). Sin embargo, si un enantiómero estuviera enriquecido de modo que constituyera 95% del producto, entonces el exceso enantiomérico sería 90% ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

20 "Enantioméricamente puro" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es 99% ee o mayor.

"Semivida" se refiere al tiempo necesario para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta in vitro o in vivo.

"Halo" se refiere a radicales de halógeno fluoro, cloro, bromo, y yodo.

25 "Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos componentes en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillo monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos condensados o con puente. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 7 átomos componentes. Los anillos de heteroarilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos componentes. Los anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos anillos en donde fenilo y un anillo de heterocicloalquilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillos bicíclico condensado, espiránico o con puente, y aquellos anillo en donde un anillo de heteroarilo monocíclico y un anillo monocíclico de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heteroarilo están unidos forman un sistema de anillos bicíclico condensado, espiránico o con puente. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, furopiridinilo, y naftiridinilo. Como se usa en la presente memoria, "heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico monovalente aromático, que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, incluyendo al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales en el anillo. Los grupos heteroarilo monocíclicos de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2 o 3 heteroátomos nitrógeno en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo.

45 "Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

50 "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos componentes en el anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiránico o con puente. Los anillos de heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 4 a 7 miembros. Los anillos de heterocicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos componentes. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, azepinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-ditianilo, azetidínilo, oxetanilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, y

oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

"Átomos componentes" se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando está presente más de un átomo componente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo componente está unido covalentemente a un átomo componente adyacente en la cadena o anillo. Los átomos que constituyen un grupo sustituyente en una

5

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, puede estar no sustituido, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se define.

"RORy" se refiere a todas las isoformas codificadas por el gen RORC que incluyen RORy1 y RORyt.

"Modulador de RORy" se refiere a un compuesto químico que inhibe, directa o indirectamente, la actividad del RORy. Los moduladores de RORy incluyen antagonistas y agonistas inversos de RORy.

10

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas farmacéuticas que, basado en el buen criterio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

15

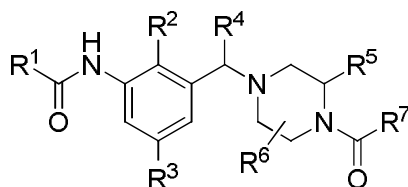
"Sustituido" en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo componente dentro del grupo se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definido. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la provisión implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da lugar a un compuesto estable (es decir, uno que no sufra transformación espontáneamente tal como por transposición, ciclación o eliminación y que sea suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se expone que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más átomos constituyentes (según sea adecuado) dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo componente dentro del grupo puede estar sustituido con más de uno o más sustituyentes, con la condición de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo.

20

25

Compuestos

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.



Fórmula I

en donde:

30

R¹ es:

- heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con i) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con CF₃ o CN, ii) CH₂F; o iii) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo, metoxi y CN; en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo, o N-óxidos de los mismos; o
- fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: CN, halógeno y metilo;

35

R² es alquilo C₁-C₃;

40

R³ es halo;

R⁴ es H;

R⁵ es alquilo C₁-C₃;

R⁶ es H o metilo; y

R⁷ es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo, en donde dicho tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido con metilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde:

R¹ es:

- 5
- heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con i) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con CF₃ o CN, ii) CH₂F; o iii) uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, metoxi y CN; o
 - fenilo sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: CN, halo y metilo;

10 R² es alquilo C₁-C₃;

R³ es halo;

R⁴ es H;

R⁵ es alquilo C₁-C₃;

R⁶ es H o metilo; y

15 R⁷ es tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo, en donde dicho tetrahydrofuranilo o tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido con metilo.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en donde:

R¹ es:

- 20
- tiazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con i) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con CF₃ o CN, ii) CH₂F; o iii) uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, metoxi y CN; o
 - fenilo sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en: CN, halo y metilo.

25 En una realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de CN y halo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R¹ es fenilo sustituido con CN. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es fenilo sustituido con CN y F.

30 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, halo, CN y metoxi. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es piridinilo sustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, halo, CN y metoxi. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es piridinilo sustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, F, y CN. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R¹ es piridinilo sustituido con metilo y F. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es piridinilo sustituido con metilo y Cl. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es piridinilo sustituido con metilo y CN. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ es piridinilo sustituido con CN y F.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R² es metilo.

45 En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R³ es Cl.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁵ es metilo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁵ es etilo.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en

donde R⁶ es H.

En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁷ es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con metilo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁷ es tetrahidrofuranilo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁷ es tetrahidropiranilo. En una realización, esta invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁷ es metiltetrahidrofuranilo.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es piridinilo sustituido con i) metilo y CN o ii) metilo y Cl, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es H, R⁵ es metilo, R⁶ es H y R⁷ es tetrahidrofuranilo.

10 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es piridinilo sustituido con metilo y F, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es H, R⁵ es metilo, R⁶ es H y R⁷ es tetrahidrofuranilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es fenilo sustituido con CN, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es H, R⁵ es metilo, R⁶ es H, y R⁷ es tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es fenilo sustituido con CN y F, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es H, R⁵ es metilo, R⁶ es H, y R⁷ es tetrahidrofuranilo.

En una realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida;

3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida;

20 (S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida;

3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((3S)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida;

3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((3S)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((3S)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((3S)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

25 (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-metilbenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-metilbenzamida;

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;

30 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-cianoisonicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-cianoisonicotinamida;

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida;

35 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida;

40 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-fluoronicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-fluoronicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-

- metilnicotinamida;
- 5-cloro-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
- 5-cloro-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
- 5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
- 5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida; y
- 1-óxido de 5-((5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:
- (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida;
- N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

5 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

10 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida; y

15 5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el compuesto de fórmula I se selecciona de:

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida;

20 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

25 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

30 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

35 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida; y

1-óxido de 5-((5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos según la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados un centro quiral) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereoisómeros u otras formas estereoisómeras, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, pueden estar presentes también en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula I o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura abarque todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos según la fórmula I que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

45

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la fórmula I, que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede llevar a cabo (1) por formación de sales diastereoisómeras, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquidos o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos antes, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro por transformación asimétrica.

Los compuestos según la fórmula I también pueden contener dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de los mismos. Igualmente, también están incluidas todas las formas tautómeras en la fórmula I, existan dichos tautómeros en equilibrio o predominantemente en una forma.

En algunas realizaciones, los compuestos según la fórmula I pueden estar presentes en forma de base libre o ácido libre.

En algunas realizaciones, los compuestos según la fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido. En algunas otras realizaciones, los compuestos según la fórmula I pueden contener un grupo funcional básico. Por lo tanto, el experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula I. De hecho, en algunas realizaciones de la invención, se pueden preferir las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula I, frente a la respectiva base libre o ácido libre, porque dichas sales pueden impartir mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando así la formulación en una forma farmacéutica. Por consiguiente, la invención se dirige además al uso de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula I.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y presentan mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con un ácido o base adecuado, respectivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley, y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66, pág 1-19.

Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido de piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galcturónico, ácido alfa-hidroxi, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos, y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

Las sales de los compuestos descritos que contienen un grupo funcional ácido se pueden preparar por reacción con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable se puede hacer con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (en especial de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (en especial de calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales hechas con bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletildiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, *N,N'*-bisdehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y debe considerarse que estas forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como el trifluoroacetato, aunque no son ellas mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Si un compuesto de la invención que contiene una amina básica u otro grupo funcional básico se aísla en forma de una sal, la correspondiente forma de base libre de ese compuesto se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tenga un pK_a mayor que la forma de base libre del compuesto. Igualmente, si un compuesto de la invención que contiene un grupo ácido funcional se aísla en forma de una sal, la correspondiente forma de ácido libre de ese compuesto se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, adecuadamente un ácido inorgánico u orgánico que tenga una pK_a menor que la forma de ácido libre del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "compuestos de la invención" significa tanto los compuestos según la fórmula I (como una base libre o ácido libre) como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La expresión "un compuesto de la invención" también aparece en la presente memoria y se refiere tanto a un compuesto según la fórmula I (como una base libre o ácido libre) como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también incluye diferentes formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede sustituir independientemente con un átomo de deuterio. Un experto en la técnica sabrá como sintetizar formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I). Se pueden usar materiales de partida deuterados disponibles en el comercio en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de fórmula (I), o se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que usan reactivos deuterados (p. ej., deuteruro de litio y aluminio).

Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de los mismos. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en donde se incorporan moléculas de disolvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el disolvente que se incorpora en la red cristalina, se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos dichos solvatos.

El experto en la técnica apreciará además que algunos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diferentes solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de encontrarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas típicamente se conocen como "polimorfos". La invención incluye todos dichos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente presentan diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y patrones de difracción de rayos X en polvo, lo cual se puede usar para la identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos usados para hacer el compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en determinadas condiciones.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar solos o en combinación con otros agente terapéuticos. Por lo tanto, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Un compuesto de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro o los otros agentes terapéuticamente activos, se pueden administrar juntos en una sola composición farmacéutica o por separado, y cuando se administran por separado, esto se puede hacer simultánea o secuencialmente en cualquier orden.

En un aspecto adicional, se proporciona una combinación del producto que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos, y opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los otros agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, (1) inhibidores de TNF-alfa; (2) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2; (3) inhibidores de COX-2; (4) otros agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias incluyendo glucocorticoides, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, penicilamina, bucilamina, actarit, mizoribina, lobenzarit, ciclosonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, aurotiomalato, auranofina u oro parenteral u oral, ciclofosfamida, Lymphostat-B, inhibidores de BAFF/APRIL, tales como belimumab, y CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos; (5) inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, 5-lipoxigenasa (5-LO) inhibidor o antagonista de la proteína activante de 5-lipoxigenasa (FLAP); (6) antagonista del receptor de LTD4; (7) inhibidor de PDE4; (8) antagonistas del receptor H1 antihistamínico; (9) agonista del receptor adrenérgico α_1 - y α_2 ; (10) agentes anticolinérgicos; (11) agonistas del receptor adrenérgico β ; (12) mimético del factor de crecimiento similar a insulina de tipo I (IGF-1); (13) glucocorticoesteroides; (14) inhibidores de quinasa tales como inhibidores de las quinasas Janus (JAK 1 y/o JAK2 y/o JAK 3 y/o TYK2), p38

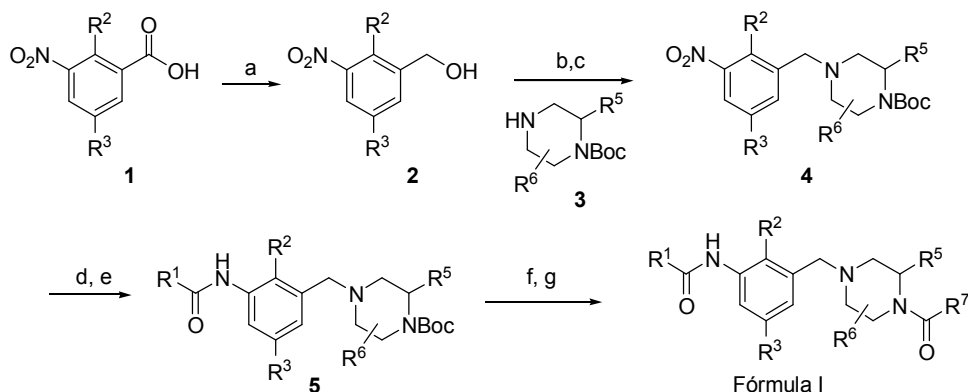
MAPK y IKK2; (15) productos biológicos que se dirigen a linfocitos B tales como rituximab; (16) moduladores de la coestimulación selectiva tales como abatacept; (17) inhibidores de interleuquina, tales como inhibidor de IL-1 anakinra, inhibidores de IL-6 tocilizumab o sirukumab, inhibidor de IL-12/IL-23 ustekinumab, inhibidor de IL-23 guselkumab, y anticuerpos anti-IL17; (18) anticuerpos anti-GM-CSF; (19) bloqueo de puntos de control y otras inmunoterapias, tales como anticuerpos anti-PD-1/anti-PD-L1, incluyendo pembrolizumab y nivolumab, y anticuerpos anti-CTLA4, incluyendo ipilimumab; (20) inhibidores de BET, tales como GSK525762; y (21) otros agentes de oncología, tales como fluorouracilo, bevacizumab, hidrocloreuro de irinotecán, capecitabina, cetuximab, ramucirumab, oxaliplatino, leucovorina de calcio, panitumumab, regorafenib, ziv-aflibercept, trastuzumab, mesilato de imatinib, malato de sunitinib, tosilato de sorafenib, paclitaxel, everolimus, hidrocloreuro de erlotinib, hidrocloreuro de gemcitabina, mitomicina C, dabrafenib, trametinib, lapatinib, ofatumumab, topotecán, hidrocloreuro de doxorubicina, e ibrutinib.

Preparación de compuestos

Los compuestos según la fórmula I se pueden preparar usando síntesis orgánica convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se representan a continuación en el siguiente esquema de reacción general.

El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado, que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio u objetivo deseado. Los grupos protectores y los métodos adecuados para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica; de los cuales se pueden encontrar ejemplos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente se puede seleccionar específicamente para ser reactivo en las condiciones de reacción usadas. En esas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Esquema 1

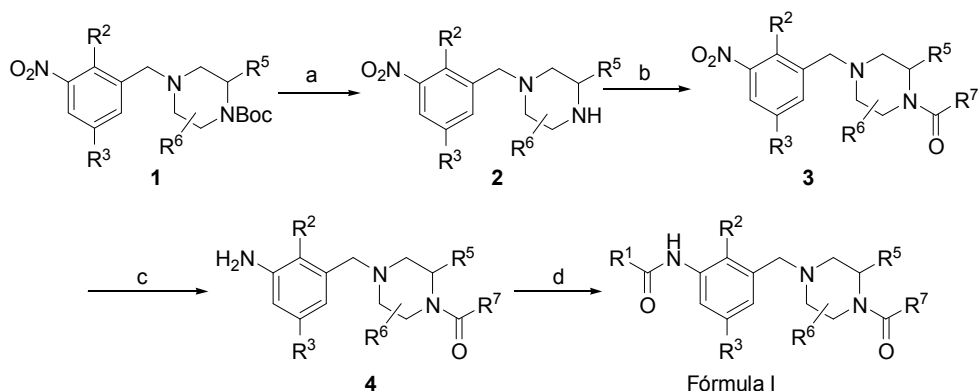


[Ejemplo de condiciones: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 0°C -T.a.; b) PCC, CH_2Cl_2 ; c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, HOAc, DCM, **3**; d) Pd, H_2 , etanol, T.a.; e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, HOBt, EDC, DMF; f) TFA, DCM; g) $\text{R}^7\text{CO}_2\text{H}$, HOBt, EDC, DMF].

El esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar compuestos de fórmula I donde de R^1 a R^7 son como se han definido antes. El material de partida o los reactivos descritos están disponibles en el comercio o se hacen a partir de materiales de partida disponibles en el comercio usando métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Los ácidos benzoico **1** se redujeron con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ para proporcionar alcoholes benzoicos **2**. Los alcoholes **2** se oxidaron mediante PCC a los correspondientes aldehídos seguido de aminación reductora con **3** para proporcionar los nitrocompuestos **4**. La reducción de los nitrocompuestos **4** con Pd en presencia de H_2 proporcionó las aminas que se hicieron reaccionar con diferentes ácidos para dar las amidas **5**. La protección Boc del compuesto **5** se eliminó por tratamiento con TFA y las aminas resultantes se hicieron reaccionar con diferentes ácidos para proporcionar los compuestos finales de fórmula I.

Esquema 2



[Ejemplo de condiciones: a) TFA, DCM, T.a.; b) HATU, DIPEA, DMF; c) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, etanol, T.a.; d) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$, HATU, DIPEA, DMF].

- 5 El esquema 2 representa otro esquema de reacción para preparar compuestos de fórmula I donde de R^1 a R^7 son como se han definido antes. El material de partida o los reactivos descritos están disponibles en el comercio o se hacen a partir de materiales de partida disponibles en el comercio usando métodos conocidos para los expertos en la técnica.

- 10 La protección Boc de los nitrocompuestos **1** se eliminó con TFA para proporcionar las nitroaminas **2**, que después se podían hacer reaccionar con diferentes ácidos para dar las nitroamidas **3**. El grupo nitro se redujo a la amina mediante cloruro de estaño(II) deshidrato para dar los compuestos intermedios **4** clave que después se condensaron con diferentes ácidos para dar los compuestos finales de fórmula I.

Ejemplos

Abreviaturas

- | | | |
|----|-------|---|
| 15 | ACN | acetonitrilo |
| | DCE | 1,2-dicloroetano |
| | DCM | diclorometano |
| | DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| | DMAP | <i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina |
| 20 | DME | 1,2-dimetoxietano |
| | DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | DPPP | 1,3-bis(difenilfosfino)propano |
| | EA | acetato de etilo |
| 25 | EDC | hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| | ESI | ionización por electropulverización |
| | HATU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio |
| | HOBt | hidroxibenzotriazol |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| 30 | LCMS | cromatografía líquida-espectrometría de masas |
| | MDAP | cromatografía líquida preparativa automática dirigida por masas. |
| | MS | espectrometría de masas |

	NMP	N-metil-2-pirrolidona
	PE	éter de petróleo
	PCC	clorocromato de piridinio
	PG	grupo protector
5	T.a.	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	MP	material de partida
	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
10	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMSCN	cianuro de trimetilsililo

Cromatografía

Salvo que se exponga otra cosa, todas las cromatografías se llevaron a cabo usando columnas de sílice.

15 Condiciones de LCMS:

1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua que contiene TFA al 0,05%/acetonitrilo

Columna: Agilent SB-C18 4,6x30 mm 1,8 m;

Detección: MS y detector de matriz de fotodiodos (PDA)

20 2) Condiciones básicas:

Fase móvil: NH_4HCO_3 acuoso 10 mM/acetonitrilo

Columna: Waters XBridge C18 4,6x50 mm 3,5 m;

Detección: MS y detector de matriz de fotodiodos (PDA)

Condiciones de MDAP:

25 1) Condiciones ácidas:

Instrumento: Sistema de autopurificación dirigido por masas Waters

Columna: columna Waters Sunfire Prep C18 (5 μm , 19x50 mm)

Fase móvil: agua que contiene TFA al 0,05%/acetonitrilo.

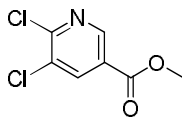
2) Condiciones básicas:

30 Instrumento: Sistema de autopurificación dirigido por masas

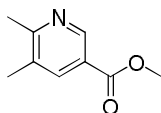
Columna: columna Xbridge Prep C18 (5 μm , 19x50 mm)

Fase móvil: agua que contiene amoníaco al 0,05%/acetonitrilo.

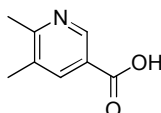
35 En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida típicamente se proporciona la referencia a un compuesto intermedio. Esto se proporciona solo para ayudar al químico experto. El material de partida no tiene que haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

Descripción 1**5,6-dicloronicotinato de metilo (D1)**

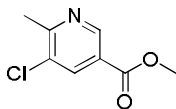
- 5 Una mezcla de ácido 5,6-dicloronicotínico (5 g) y dicloruro sulfuroso (3,10 g) en metanol (20 ml) se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió agua fría (100 ml) y la mezcla resultante se neutralizó con solución sat. de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (2×100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₇H₅Cl₂NO₂ requiere 205; encontrado 206 [M+H]⁺.

Descripción 2**10 5,6-dimetilnicotinato de metilo (D2)**

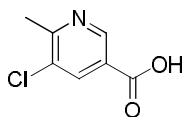
- 15 Una mezcla de K₂CO₃ (1,342 g), triciclohexilfosfina (0,272 g), Pd₂(dba)₃ (0,444 g), ácido metilborónico (0,291 g) y 5,6-dicloronicotinato de metilo (**D1**, 1 g) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 110°C durante la noche. Se añadió agua fría (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = de 0% a 50%) para dar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI): C₉H₁₁NO₂ requiere 165; encontrado 166 [M+H]⁺.

Descripción 3**ácido 5,6-dimetilnicotínico (D3)**

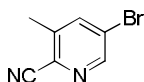
- 20 Una mezcla de hidróxido sódico (121 mg) y 5,6-dimetilnicotinato de metilo (**D2**, 500 mg) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 2 horas. Se añadió agua fría (50 ml) y el valor de pH de la mezcla resultante se ajustó a 5 mediante solución de HCl (7 M). La capa acuosa se extrajo con DCM (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a vacío para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₈H₉NO₂ requiere 151; encontrado 152 [M+H]⁺.
- 25

Descripción 4**5-cloro-6-metilnicotinato de metilo (D4)**

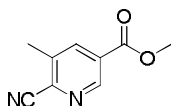
- 30 Una mezcla de 5,6-dicloronicotinato de metilo (**D1**, 2 g), ácido metilborónico (0,581 g), K₂CO₃ (2,68 g) y Pd(PPh₃)₄ (0,561 g) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 75°C durante la noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto bruto, que después se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = de 50% a 100%) para dar el compuesto del título (420 mg) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₈H₈ClNO₂ requiere 185; encontrado 186 [M+H]⁺.

Descripción 5**ácido 5-cloro-6-metilnicotínico (D5)**

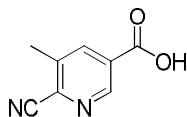
- 5 Una mezcla de 5-cloro-6-metilnicotinato de metilo (**D4**, 450 mg), hidróxido sódico (485 mg) en metanol (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora. Se usó solución de HCl (4 M) para ajustar el valor de pH a 4. La solución se concentró y se extrajo con EA (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2×10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₇H₆ClNO₂ requiere 171; encontrado 172 [M+H]⁺.

Descripción 610 **5-bromo-3-metilpicolinonitrilo (D6)**

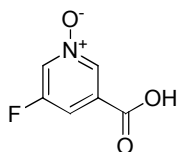
- 15 A una solución de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (5 g) en DMF (20 ml) se añadió cianuro de cobre (1,785 g). La mezcla se agitó a 120°C durante la noche y después se enfrió a t.a. La mezcla se repartió entre EA (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 20%) para dar el compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₇H₅BrN₂ requiere 195; encontrado 196 [M+H]⁺.

Descripción 7**6-ciano-5-metilnicotinato de metilo (D7)**

- 20 Una mezcla de 5-bromo-3-metilpicolinonitrilo (**D6**, 700 mg), Pd(OAc)₂ (160 mg), DPPP (394 mg) y TEA (1,486 ml) en metanol (12 ml) y DMF (3mL) se calentó a 120°C durante 12 h bajo una atmósfera de CO (10 atm). Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 20%) para dar el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite pegajoso. MS (ESI): C₉H₈N₂O₂ requiere 176; encontrado 177 [M+H]⁺.

25 **Descripción 8****ácido 6-ciano-5-metilnicotínico (D8)**

- 30 Una mezcla de 6-ciano-5-metilnicotinato de metilo (**D7**, 250 mg) y LiOH (68,0 mg) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y EA (16 ml). La fase acuosa se acidificó mediante solución de HCl (1 M) para ajustar el valor de pH a aproximadamente 6, y después se extrajo con EA (20 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a vacío para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido pálido. MS (ESI): C₈H₆N₂O₂ requiere 162; encontrado 163 [M+H]⁺.

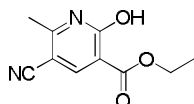
Descripción 9**1-óxido de 3-carboxi-5-fluoropiridina (D9)**

35

- 5 A una solución de ácido 5-fluoronicotínico (2 g) en (CH₃CO)₂O (5 ml) y ácido acético (5 ml) se añadió solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 4,82 g). La mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas y después se enfrió a t.a. Se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO₃ (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (2 g) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₆H₄FNO₃ requiere 157; encontrado 158 [M+H]⁺.

Descripción 10

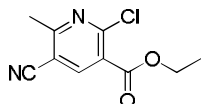
5-ciano-2-hidroxi-6-metilnicotinato de etilo (D10)



- 10 Una mezcla de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (21,6 g) y (*E*)-3-aminobut-2-enonitrilo (8,20 g) en un matraz de fondo redondo, se agitó a 150°C durante 2 horas y se dejó reposar durante la noche. La mezcla se filtró. El precipitado se lavó con metanol helado para dar el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₁₀H₁₀N₂O₃ requiere 206; encontrado 207 [M+H]⁺.

Descripción 11

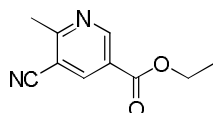
- 15 **2-cloro-5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (D11)**



- 20 Una mezcla de 5-ciano-2-hidroxi-6-metilnicotinato de etilo (D10, 3 mg) y tricloruro de fosforilo (22,3 mg) en un matraz de fondo redondo, se agitó a 90°C durante 5 horas y se dejó reposar durante la noche. La solución se concentró a vacío. El residuo se vertió en hielo. La mezcla resultante se filtró para dar el compuesto del título (3 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₁₀H₉ClN₂O₂ requiere 224; encontrado 225 [M+H]⁺.

Descripción 12

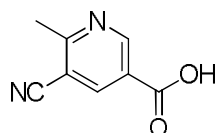
5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (D12)



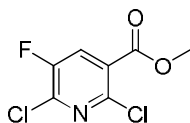
- 25 A una mezcla de 2-cloro-5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (D11, 1,5 g), metanol (50 ml) y paladio (10% sobre carbono, 0,071 g) se añadió formiato amónico (6,32 g). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas, y después se filtró. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE:EA = 20%) para dar el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₁₀H₁₀N₂O₂ requiere 190; encontrado 191 [M+H]⁺.

Descripción 13

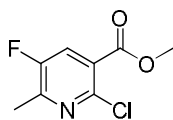
- 30 **ácido 5-ciano-6-metilnicotínico (D13)**



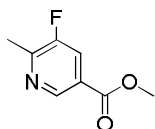
- 35 A una mezcla de 5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (D12, 1 g), metanol (15 ml) y agua (30 ml) se añadió hidróxido sódico (2,103 g). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. El pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico. La mezcla se lavó con EA (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 9,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 2,83 (s, 3H). MS (ESI): C₈H₆N₂O₂ requiere 162; encontrado 163 [M+H]⁺.

Descripción 14**2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (D14)**

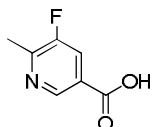
- 5 A una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (5 g) y una gota de DMF en DCM (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5 ml) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora y después se concentró. El cloruro de acilo resultante se disolvió de nuevo en DCM (10 ml), y después se añadió gota a gota a una mezcla de DCM (20 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora más, y después se concentró para dar el compuesto del título (6 g) en forma de un aceite. MS (ESI): $C_7H_4Cl_2FNO_2$ requiere 223; encontrado 224 $[M+H]^+$.

Descripción 15**10 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (D15)**

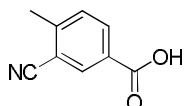
- 15 Una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (**D14**, 6 g), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (3,36 g), K_2CO_3 (9,99 g) y $Pd(Ph_3P)_4$ (1,548 g) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a $110^\circ C$ durante 20 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 1:10) para dar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un aceite. MS (ESI): $C_8H_7ClFNO_2$ requiere 203; encontrado 204 $[M+H]^+$.

Descripción 16**5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (D16)**

- 20 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (**D15**, 4,2 g), Pd/C (0,5 g) y acetato sódico (6,77 g) en EA (50 ml) se agitó a t.a. durante la noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 1:10) para dar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): $C_8H_8FNO_2$ requiere 169; encontrado 170 $[M+H]^+$.

Descripción 17**ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico (D17)**

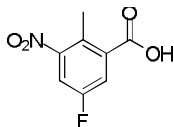
- 25 A una solución de 5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (**D16**, 2,3 g) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución de NaOH (0,707 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora, y después se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo. El pH de la mezcla se ajustó a 3. El sólido se recogió y se secó a vacío para dar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,83 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,2$ Hz, 9,6 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). MS (ESI): $C_7H_6FNO_2$ requiere 155; encontrado 156 $[M+H]^+$.
- 30

Descripción 18**ácido 3-ciano-4-metilbenzoico (D18)**

Una mezcla de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (3,0 g) y cianuro de cobre (I) (1,333 g) en DMF (12 ml) se agitó a 100°C durante 20 horas. La mezcla se vertió en agua y hielo y se extrajo con EA. La fase orgánica se concentró. El residuo se lavó con un disolvente mezcla de PE:EA (5:1) para dar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido verde. MS (ESI): $C_9H_7NO_2$ requiere 161; encontrado 160 [M-H]⁻.

5 Descripción 19

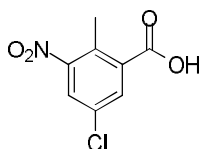
ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D19)



Se añadió en porciones ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (20 g) a ácido sulfúrico concentrado enfriado con hielo (98%, 80 ml). La mezcla se agitó a 0°C hasta que se disolvió todo el sólido. Se añadió en porciones una mezcla de ácido nítrico (65%, 6 ml) y H_2SO_4 (98%, 12 ml), y después se dejó calentar gradualmente a t.a. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 6 horas, y después se vertió sobre hielo (500 ml). El sólido se recogió y se lavó con agua (100 ml). El sólido se volvió a disolver en EA (200 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (11 g) en forma de un sólido marrón. MS (ESI): $C_8H_6FNO_4$ requiere 199; encontrado 198 [M-H]⁻.

15 Descripción 20

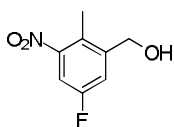
ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D20)



A una solución de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (50 g) en H_2SO_4 conc. (300 ml) a 0°C se añadió en porciones una mezcla de ácido nítrico (65%, 1,92 g) y ácido sulfúrico conc. (50 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas, y después se vertió en hielo (1 kg). La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml). Después de filtrar, se recogió el sólido y se volvió a disolver en EA (300 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a vacío. El residuo se lavó con EA y PE (2:1, 50 ml) dos veces para dar el compuesto del título (39 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): $C_8H_6ClNO_4$ requiere 215; encontrado 216 [M+H]⁺.

Descripción 21

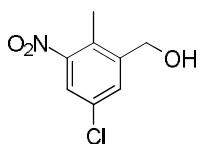
25 (5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D21)



Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D19, 11 g) y $BH_3 \cdot THF$ (1 M en THF, 72 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas. Se añadió MeOH (20 ml) lentamente a la mezcla para inactivar la reacción. La solución resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ (2×50 ml) y salmuera (2×50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (9 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): $C_8H_8FNO_3$ requiere 185; masa no encontrada.

Descripción 22

(5-cloro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D22)

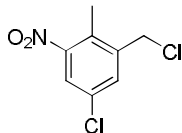


35 A una mezcla de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D20, 10,7 g) en THF (60 ml) se añadió $BH_3 \cdot THF$ (1 M en THF, 99 ml) en porciones a 0°C. La mezcla se calentó gradualmente a t.a. y se agitó durante 5 horas. Se añadió lentamente MeOH (50 ml) a la mezcla. La mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título (8,5 g). RMN

^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,67 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 2,33 (s, 3H).

Descripción 23

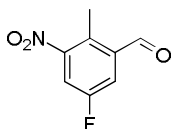
5-cloro-1-(clorometil)-2-metil-3-nitrobenzoceno (D23)



- 5 Se disolvió (5-cloro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D22, 7 g) en dicloruro sulfuroso (24,78 g). Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (7 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ requiere 219; masa no encontrada.

Descripción 24

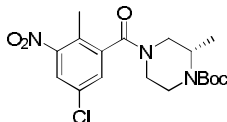
5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D24)



- 10 A una mezcla de (5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D21, 9 g) en DCM (100 ml) se añadió PCC (14 g) en porciones. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se separó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 5%) para dar el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_3$ requiere 185; masa no encontrada.

15 Descripción 25

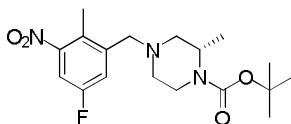
(S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D25)



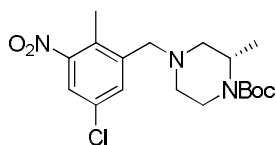
- 20 A una solución de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D20, 32,3 g), (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g) y DIPEA (43,6 ml) en DMF (100 ml) se añadió HATU (57,0 g) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y después se vertió en agua. La mezcla resultante se filtró. El sólido se disolvió en EA y se lavó con salmuera 3 veces. La solución se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (47 g) en forma de un sólido naranja claro. MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ requiere 397; encontrado 342 $[\text{M-tBu+H}]^+$.

Descripción 26

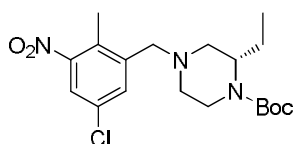
(S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D26)



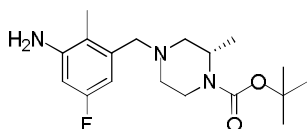
- 25
30 A una solución de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D24, 10 g) y (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (12,03 g) en DCM (120 ml) se añadieron gotas de ácido acético (3,28 g). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora. Se añadió triacetoxihidrobórato sódico (23,15 g) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se inactivó con solución sat. de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar el compuesto del título (22,17 g) en forma de un jarabe. MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ requiere 367; encontrado 368 $[\text{M+H}]^+$.

Descripción 27**(S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D27)**

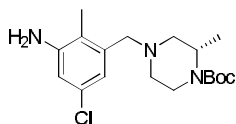
5 Se añadió gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0 M en THF, 151 ml) a una solución de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D25**, 30 g) en THF (200 ml) a 0°C en 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 75°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró para dar el compuesto del título (28 g) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ requiere 383; encontrado 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 28**(S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D28)**

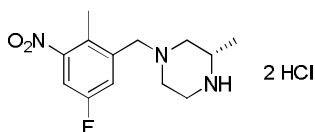
10 A una solución de 5-cloro-1-(clorometil)-2-metil-3-nitrobenzoceno (**D23**, 1,232 g) en DMF (20 ml) se añadió (S)-2-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) y K_2CO_3 (1,935 g) a 60°C . Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en hielo/agua, y después se extrajo con DCM (3×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 5%) para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4$ requiere 397; encontrado 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 29**(S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D29)**

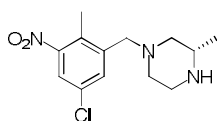
20 A una solución de (S)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D26**, 5 g) en etanol (65 ml) se añadió paladio (0,145 g) en atmósfera de H_2 . La mezcla se agitó a t.a. durante 24 horas, y después se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (4,5 g). MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere 337; encontrado 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 30**25 (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D30)**

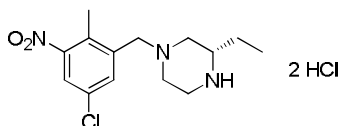
30 A una solución de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D27**, 30 g) y níquel (4,59 g) en metanol (200 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C , se añadió hidrazina (80%, 12,26 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró. El residuo se secó a vacío para dar el compuesto del título (27 g) en forma de un aceite amarillo claro. MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ requiere 353; encontrado 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 31**(S)-1-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina, sal de 2 ácido clorhídrico (D31)**

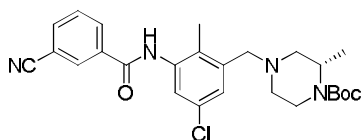
5 A una solución de (S)- 4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D26**, 4 g) en DCM (15 ml) se añadió HCl/MeOH (27,2 ml). La mezcla se desgasificó y se agitó en atmósfera de nitrógeno a t.a. durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (3,1 g). MS (ESI): $C_{13}H_{18}FN_3O_2$ requiere 267; encontrado 268 $[M+H]^+$.

Descripción 32**(S)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina (D32)**

10 A una solución de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D27**, 1,5138 g) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota TFA (3,04 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se separó a vacío. El residuo se diluyó con DCM (10 ml), y se basificó con solución sat. de Na_2CO_3 a pH = 9. Se añadió solución de NaOH (2 M) para ajustar el pH a 11. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2×15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,17 g) en forma de un aceite amarillo pálido. MS (ESI): $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ requiere 283; encontrado 284 $[M+H]^+$.

Descripción 33**(S)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-etilpiperazina, sal de 2 ácido clorhídrico (D33)**

20 A una solución de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D28**, 1,3 g) en metanol (30 ml) se añadió HCl (1,191 g) en MeOH. La mezcla se agitó a t.a. durante 18 horas, y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ requiere 297; encontrado 298 $[M+H]^+$.

Descripción 34**(S)-4-(5-cloro-3-(3-cianobenzamido)-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D34)**

30 A una suspensión de ácido 3-cianobenzoico (3,06 g) en DCM (30 ml) se añadieron dos gotas de DMF. Se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (1,948 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se separó a vacío. El residuo se volvió a disolver en acetonitrilo (10 ml). La solución se añadió gota a gota a una mezcla de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D30**, 6,7 g) y carbonato potásico (7,85 g) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche, y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla resultante se filtró, y el sólido se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se concentró hasta sequedad, y después se disolvió en DCM (50 ml). La solución de DCM se lavó con solución sat. de Na_2CO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con DCM:MeOH = de 1:0 a 99:1) para dar el compuesto del título (5,99 g) en forma de un sólido espumoso blanquecino. MS (ESI): $C_{26}H_{31}ClN_4O_3$ requiere 482; encontrado 483 $[M+H]^+$.

Descripción 35-36

Las descripciones 35 a 36 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en la descripción 34.

D35: (S)-4-(5-cloro-3-(6-etilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

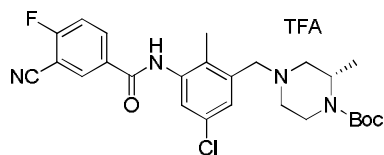
D36: (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

	Estructura	Caracterización
D35		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ requiere 486; encontrado 487 [M+H] ⁺ .
D36		MS (ESI): C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .

5

Descripción 37

(S)-4-(5-cloro-3-(3-ciano-4-fluorobenzamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético (D37)



- 10 A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D30**, 220,5 mg) y ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (114,5 mg) en DCM (10 ml) se añadió DMAP (7,4 mg) y EDC (250,8 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), y después se lavó con agua (5 ml). Se separó la capa orgánica y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (eluyendo con ACN/agua (que contiene TFA al 0,05%), ACN% = 10%-95%, 50 ml/min) para dar el compuesto del
- 15 título (315,3 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI): C₂₆H₃₀ClFN₄O₃ requiere 500; encontrado 501 [M+H]⁺.

Descripciones 38-39

Las descripciones 38 a 39 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 37.

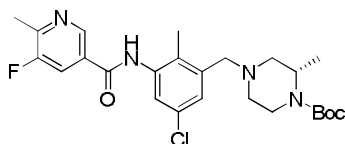
- 20 **D38:** (S)-4-(5-cloro-3-(3-ciano-4-metilbenzamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético

D39: (S)-4-(3-(3-cianobenzamido)-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético

	Estructura	Caracterización
D38		MS (ESI): C ₂₇ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ requiere 496; encontrado 497 [M+H] ⁺ .
D39		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₃ requiere 466; encontrado 467 [M+H] ⁺ .

Descripción 40

(S)-4-(5-cloro-3-(5-fluoro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D40)



- 5 Una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D30**, 913 mg), ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico (**D17**, 400 mg), HATU (980 mg) y DIPEA (0,450 ml) en DCM (100 ml) se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite rojo. MS (ESI): $C_{25}H_{32}ClFN_4O_3$ requiere 490; encontrado 491 $[M+H]^+$.

Descripción 41

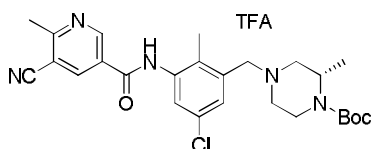
- 10 La descripción 41 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 40, con la base o disolvente de reacción especificados citados en la tabla.

D41: (S)-4-(5-cloro-3-(2-cianoisonicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético

	Estructura	Disolvente/base	Caracterización
D41	TFA	DMF/DIPEA	MS (ESI): $C_{25}H_{30}ClN_5O_3$ requiere 483; encontrado 484 $[M+H]^+$.

Descripción 42

(S)-4-(5-cloro-3-(5-ciano-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético (D42)



- 20 A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D30**, 264,5 mg) y ácido 5-ciano-6-metilnicotínico (**D13**, 158 mg) en DMF anhidra (5 ml), se añadieron HATU (510,3 mg) y DIPEA (0,261 ml), la mezcla de reacción se agitó a lo largo de una semana. Se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua dos veces (5 ml x 2), la capa orgánica se concentró a sequedad, el producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (Biotage, SNAP Cartridge, columna KP-C18-HS 120 g, ACN/agua (que contiene TFA al 0,05%), ACN% = 10%-90%, 50 ml/min), dando el compuesto del título (350,8 mg) en forma de un sólido blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,33 (d, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 2,51 - 2,67 (m, 1 H), 2,77 - 2,84 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 3,14 (d, 1 H), 3,28 (s ancho, 1 H), 3,41 (d, 1 H), 3,94 - 4,17 (m, 3 H), 4,46 (s ancho, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,89 (s ancho, 1 H), 9,25 (s, 1 H). RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -75,5. MS (ESI): $C_{26}H_{32}ClN_5O_3$ requiere 497; encontrado 498 $[M+H]^+$.

Descripciones 43-45

- 30 Las descripciones 43 a 45 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 40, con la base o disolvente de reacción especificados citados en la tabla.

D43: (S)-4-(5-cloro-3-(6-cianonicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético

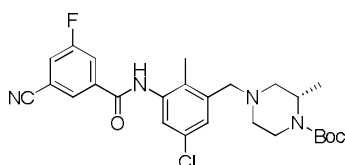
- 35 **D44:** 1-óxido de (S)-3-((3-((4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)carbamoil)-5-fluoropiridina

D45: (S)-4-(5-cloro-3-(5-fluoronicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

	Estructura	Disolvente/base	Caracterización
D43		DMF/DIPEA	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ requiere 483; encontrado 484 [M+H] ⁺ .
D44		DCM/DIPEA	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ requiere 492; encontrado 493 [M+H] ⁺ .
D45		DMF/DIPEA	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ requiere 476; encontrado 477 [M+H] ⁺ .

Descripción 46

(S)-4-(5-cloro-3-(3-ciano-5-fluorobenzamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D46)



- 5 A una solución de ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (200 mg) en DCM (20 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (288 mg). La mezcla se agitó a 40°C durante 8 horas, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en DCM (20 ml). La solución resultante se añadió lentamente a una mezcla de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D30**, 429 mg) y DIPEA (470 mg) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante después se repartió con agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a vacío para dar el compuesto del título (320 mg) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₂₆H₃₀ClFN₄O₃ requiere 500; encontrado 501 [M+H]⁺.

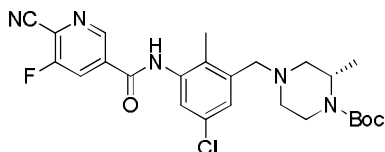
Descripciones 47-48

Las descripciones 47 a 48 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 46.

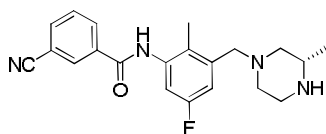
- 15 **D47:** (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-(2-metilthiazol-5-carboxamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

D48: (S)-4-(5-cloro-3-(6-ciano-5-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

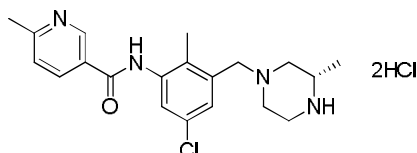
	Estructura	Caracterización
D47		MS (ESI): C ₂₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S requiere 478; encontrado 479 [M+H] ⁺ .
D48		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ requiere 497; encontrado 498 [M+H] ⁺ .

Descripción 49**(S)-4-(5-cloro-3-(6-ciano-5-fluoronicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D49)**

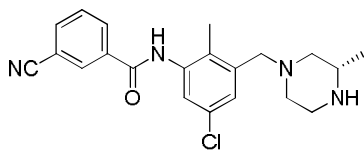
5 A una solución de 1-óxido de (S)-3-((3-((4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)carbamoyl)-5-fluoropiridina (**D44**, 500 mg) en CH₃CN (20 ml) se añadieron TMSCN (0,204 ml) y TEA (0,212 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., se añadió agua. La mezcla se extrajo con EA (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO₃, agua y salmuera. La solución resultante se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por
10 cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = 20%) para dar el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₂₅H₂₉ClFN₅O₃ requiere 501; encontrado 502 [M+H]⁺.

Descripción 50**(S)-3-ciano-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (D50)**

15 A una solución de (S)-4-(3-(3-cianobenzamido)-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo, sal de ácido trifluoroacético (**D39**, 4,2 g) en DCM (60 ml) se añadió TFA (20,81 ml) a t.a. con agitación. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a t.a. y se inactivó con cuidado con solución sat. de Na₂CO₃. El pH se ajustó a aproximadamente 10. Se separó la fase acuosa y se extrajo 5 veces con THF/EA. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. Después la solución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,8 g). MS
20 (ESI): C₂₁H₂₃FN₄O requiere 366; encontrado 367 [M+H]⁺.

Descripción 51**(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhidrico (D51)**

25 Una mezcla de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D36**, 1,0 g) en DCM (6 ml) se añadió solución de HCl (4 M en dioxano, 1,057 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,07 g) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI): C₂₀H₂₅ClN₄O requiere 372; encontrado 373 [M+H]⁺.

Descripción 52**(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (D52)**

30 A una solución de (S)-4-(5-cloro-3-(3-cianobenzamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D34**, 5,99 g) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota TFA (9,55 ml) a t.a. La mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas. El disolvente se separó a vacío. El residuo se neutralizó con solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH = 10, y después se extrajo con DCM (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
35 concentraron para dar el compuesto del título (4,89 g) en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ESI): C₂₁H₂₃ClN₄O requiere: 382; encontrado 383 [M+H]⁺.

Descripciones 53-54

Las descripciones 53 y 54 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 52.

D53: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida

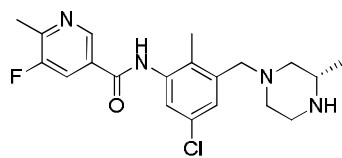
D54: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-metilbenzamida

	Estructura	Caracterización
D53		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₄ O requiere 400; encontrado 401 [M+H] ⁺ .
D54		MS (ESI): C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O requiere 396; encontrado 397 [M+H] ⁺ .

5

Descripción 55

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (D55)



A una solución de (S)- 4-(5-cloro-3-(5-fluoro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D40**, 900 mg) en DCM (10 ml), se añadió gota a gota TFA (1,130 ml), la mezcla de reacción se agitó a lo largo de un fin de semana a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. Se neutralizó con solución de Na₂CO₃ hasta pH = 10, se extrajo, la capa acuosa se extrajo 2 veces con DCM (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron, el filtrado se concentró hasta sequedad, dando el compuesto del título (686,9 mg) en forma de un sólido amarillo (95% de pureza). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,01 (d, 3 H), 1,71 (t, 1 H), 2,04 (td, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,62 (d, 3 H), 2,70 (d, 2 H), 2,76 - 2,84 (m, 1 H), 2,87 (d, 1 H), 2,95 (d, 1 H), 3,33 - 3,50 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,72 (s ancho, 1 H), 7,81 (s ancho, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,77 (s, 1 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -122,7. MS (ESI): C₂₀H₂₄ClFN₄O requiere 390; encontrado 391 [M+H]⁺.

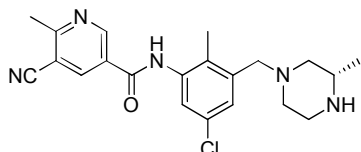
15

Descripción 56

La descripción 56 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 52.

D56: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-cianoisonicotinamida

	Estructura	Caracterización
D56		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O requiere 383; encontrado 384 [M+H] ⁺ .

Descripción 57**(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (D57)**

5 A una solución de (S)-4-(5-cloro-3-(5-ciano-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D42**, 3,08 g) en DCM (12 ml), se añadió gota a gota TFA (4,29 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, el análisis de LCMS mostró la reacción completada. Se diluyó con DCM (20 ml), se neutralizó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ hasta pH = 10, después solución acuosa de NaOH 2 M hasta pH = 11. Se extrajo, la capa acuosa se extrajo con DCM de nuevo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron, el filtrado se concentró hasta sequedad, dando el compuesto del título (2,6 g) en forma de un sólido amarillo (92% de pureza basado en LCMS). MS (ESI): C₂₁H₂₄ClN₅O requiere 397; encontrado 398 [M+H]⁺.

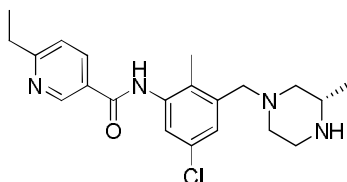
Descripción 58

La descripción 58 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 52.

D58: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-cianonicotinamida

	Estructura	Caracterización
D58		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O requiere 383; encontrado 384 [M+H] ⁺ .

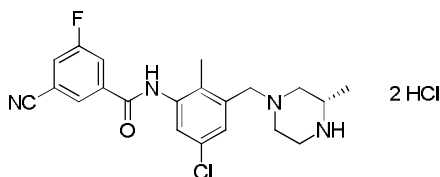
15

Descripción 59**(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida (D59)**

20 Una solución de (S)-4-(5-cloro-3-(6-etilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D35**, 1,6 g) y solución acuosa de HCl (4 M, 3,29 ml) en DCM (10 ml) se agitó 1 hora. Se añadió agua fría (30 ml). La mezcla resultante se neutralizó con solución sat. de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con DCM (2×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,0 g) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI): C₂₁H₂₇ClN₄O requiere 386; masa no encontrada.

Descripción 60

25 **(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida, sal de 2 ácido clorhídrico (D60)**



30 A una solución de (S)-4-(5-cloro-3-(3-ciano-5-fluorobenzamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D46**, 320 mg) en metanol (20 ml) se añadió HCl (46,6 mg). Después de agitar a 60°C durante 5 horas, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI):

$C_{21}H_{22}ClFN_4O$ requiere 400; encontrado 401 $[M+H]^+$.

Descripciones 61-64

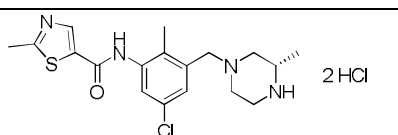
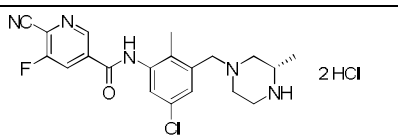
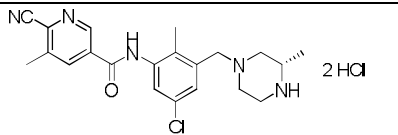
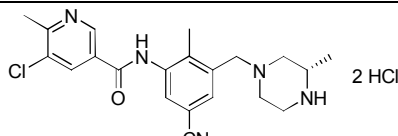
Las descripciones 61 a 64 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 60.

D61: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilazol-5-carboxamida, sal de 2 ácido clorhídrico

5 **D62:** (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-fluoronicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico

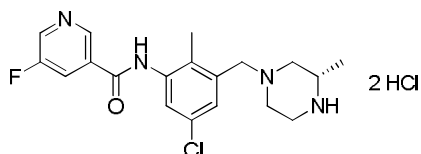
D63: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico

D64: (S)-5-cloro-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico

	Estructura	Caracterización
D61		MS (ESI): $C_{18}H_{23}ClN_4OS$ requiere 378; encontrado 379 $[M+H]^+$.
D62		MS (ESI): $C_{20}H_{21}ClFN_5O$ requiere 401; encontrado 402 $[M+H]^+$.
D63		MS (ESI): $C_{21}H_{24}ClN_5O$ requiere 397; encontrado 398 $[M+H]^+$.
D64		MS (ESI): $C_{21}H_{24}ClN_5O$ requiere 397; encontrado 398 $[M+H]^+$.

10 Descripción 65

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoronicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico (D65)

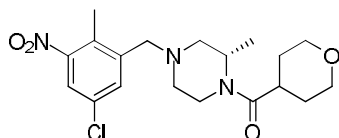


Una mezcla de (S)-4-(5-cloro-3-(5-fluoronicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D45**, 300 mg) y HCl (2293 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (210 mg). MS (ESI): $C_{19}H_{22}ClFN_4O$ requiere 376; encontrado 377 $[M+H]^+$.

15

Descripción 66

(S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona (D66)



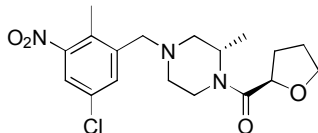
A una solución de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (484 mg) en DCM (20 ml) se añadieron DMAP (46,0 mg) y EDC (1307 mg). Después de agitar durante 20 min, se añadió una solución de (S)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-3-metilpiperazina (**D32**, 960 mg) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche, y se lavó con agua (2×15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título

20

(1,43 g). MS (ESI): $C_{19}H_{26}ClN_3O_4$, requiere 395; encontrado 396 $[M+H]^+$.

Descripción 67

((S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (D67)



- 5 A una mezcla de ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (364 mg), DIPEA (1215 mg), y HATU (1783 mg) en DMF (15 ml) se añadió (*S*)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-3-metilpiperazina (**D32**, 890 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante 6 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (70 ml), y se extrajo con EA (3×40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3×50 ml) y salmuera (2×50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE:EA = 3:1) para dar el
- 10 compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite amarillo. MS (ESI): $C_{18}H_{24}ClN_3O_4$ requiere 381; encontrado 382 $[M+H]^+$.

Descripciones 68-73

Las descripciones 68 a 73 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 67.

D68: ((*S*)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

- 15 **D69:** ((*S*)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona

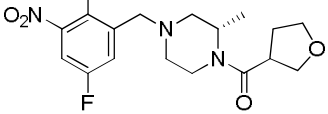
D70: ((*S*)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

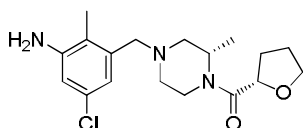
D71: ((*S*)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)((*S*)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

D72: ((*S*)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-etilpiperazin-1-il)((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

D73: ((*S*)-4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona

	Estructura	Caracterización
D68		MS (ESI): $C_{18}H_{24}ClN_3O_4$ requiere 381; encontrado 382 $[M+H]^+$.
D69		MS (ESI): $C_{18}H_{24}ClN_3O_4$ requiere 381; encontrado 382 $[M+H]^+$.
D70		MS (ESI): $C_{18}H_{24}FN_3O_4$ requiere 365; encontrado 366 $[M+H]^+$.
D71		MS (ESI): $C_{18}H_{24}FN_3O_4$ requiere 365; encontrado 366 $[M+H]^+$.
D72		MS (ESI): $C_{19}H_{26}ClN_3O_4$ requiere 395; encontrado 396 $[M+H]^+$.

D73		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₄ requiere 365; encontrado 366 [M+H] ⁺ .
------------	---	--

Descripción 74**((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (D74)**

- 5 A una mezcla de ((S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (**D68**, 1,2 g), hierro (0,877 g) en metanol (15 ml) se añadió una solución de cloruro amónico (0,841 g) en agua (3 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora, y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₁₈H₂₆ClN₃O₂ requiere 351; encontrado 352 [M+H]⁺.

10 Descripciones 75-80

Las descripciones 75 a 80 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 74.

D75: ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

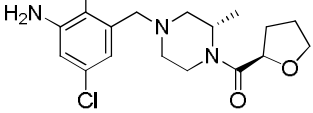
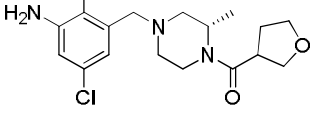
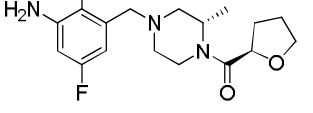
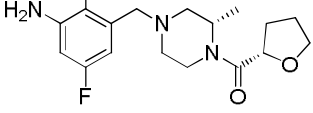
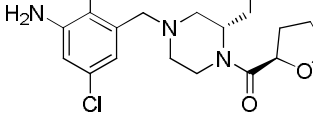
D76: ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona

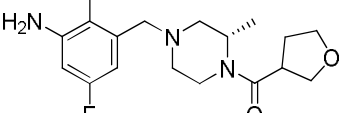
D77: ((S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

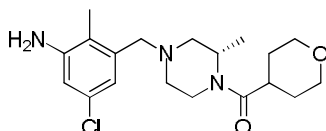
- 15 **D78:** ((S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

D79: ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-etilpiperazin-1-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanona

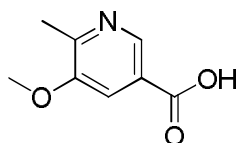
D80: ((S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona

	Estructura	Caracterización
D75		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ requiere 351; encontrado 352 [M+H] ⁺ .
D76		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ requiere 351; encontrado 352 [M+H] ⁺ .
D77		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ requiere 335; encontrado 336 [M+H] ⁺ .
D78		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ requiere 335; encontrado 336 [M+H] ⁺ .
D79		MS (ESI): C ₁₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ requiere 365; encontrado 366 [M+H] ⁺ .

D80		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ FN ₃ O ₂ requiere 335; encontrado 336 [M+H] ⁺ .
------------	---	--

Descripción 81**(S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (D81)**

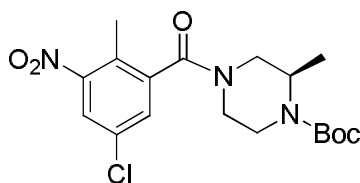
- 5 A una solución de (S)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona (**D66**, 1,3 g) en etanol (20 ml) se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (3,70 g). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y después se concentró. El residuo se suspendió en DCM (30 ml). Se añadió solución acuosa de NaOH (2 M) hasta que se formó una solución transparente. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml).
 10 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,09 g). MS (ESI): C₁₉H₂₈ClN₃O₂ requiere 365; encontrado 366 [M+H]⁺.

Descripción 82**ácido 5-metoxi-6-metilnicotínico (D82)**

- 15 La mezcla de ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico (**D17**, 3,5 g) y metanolato sódico (12,2 g) en DMF (50 ml) se calentó a 140 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.a, la mezcla se filtró y se recogió el sólido. El sólido se disolvió en agua (10 ml) y el valor de pH se ajustó a 3~4 usando solución de HCl (2 M) a 0 °C. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (2,45 g) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₈H₉NO₃ requiere 167; encontrado 168 [M+H]⁺.

Descripción 83

- 20 **(R)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (D83)**



- La suspensión de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (**D20**, 5 g) en dicloruro sulfuroso (20 ml) se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se añadió a la solución de (R)- 2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4,18 g) y TEA (7,04 g) en DCM (50 ml) se enfrió con baño de hielo-agua en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (2×50 ml), después se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título (8 g) en forma de un sólido blanco.
- 25

Descripción 84

La descripción 84 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 27.

D84: (R)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Descripción	Estructura	Caracterización
D84		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ requiere 383; encontrado 384 [M+H] ⁺ .

5 **Descripción 85**

La descripción 85 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 74.

D85: (R)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Descripción	Estructura	Caracterización
D85		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ requiere 353; encontrado 354 [M+H] ⁺ .

Descripciones 86-87

10 Las descripciones 86-87 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 40, con el disolvente de reacción especificado citado en la tabla.

D86: (S)-4-(5-cloro-3-(5,6-dimetilnicotinamido)-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

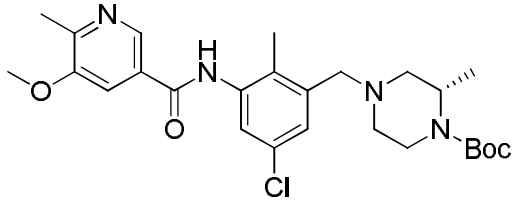
D87: (R)-4-(5-cloro-3-(5-fluoro-6-metilnicotinamido)-2-metilbenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Descripción	Estructura	Disolvente	Caracterización
D86		DCM	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ requiere 486; encontrado 487 [M+H] ⁺ .
D87		DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ requiere 490; encontrado 491 [M+H] ⁺ .

Descripción 88

La descripción 88 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 34.

D88: (S)-4-(5-cloro-3-(5-metoxi-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Descripción	Estructura	Caracterización
D88		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .

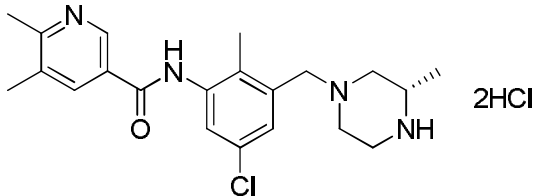
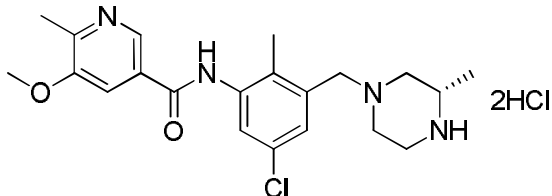
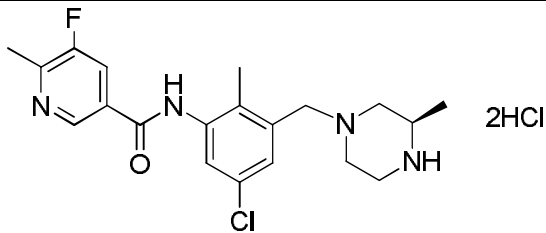
5 Descripciones 89-91

Las descripciones 89-91 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la descripción 65.

D89: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico

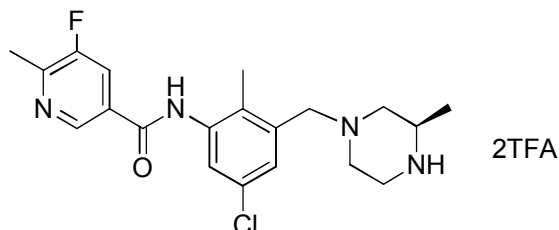
D90: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico

10 D91: (R)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico

Descripción	Estructura	Caracterización
D89		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O requiere 386; encontrado 387 [M+H] ⁺ .
D90		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ requiere 402; encontrado 403 [M+H] ⁺ .
D91		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₄ ClFN ₄ O requiere 390; encontrado 391 [M+H] ⁺ .

Descripción 92

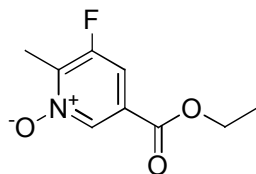
(R)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido trifluoroacético (D92)



- 5 A una solución de (R)-4-(5-cloro-3-(5-fluoro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D87**, 814 mg) en DCM (8 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se separó a vacío, el residuo se disolvió con EtOAc (20 ml), se neutralizó con solución saturada de Na₂CO₃ hasta pH=10. Se extrajo, la capa acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces (3×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad, dando el compuesto del título (950 mg). La RMN de ¹⁹F mostró que era una sal de TFA). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,87 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,16 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,03 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,47 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,32-2,22 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -77,3, -125,3. MS (ESI): C₂₀H₂₄ClFN₄O requiere 390; encontrado 391 [M+H]⁺.

15 Descripción 93

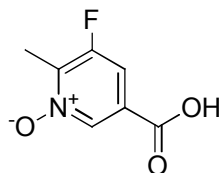
1-óxido de 5-(etoxicarbonil)-3-fluoro-2-metilpiridina (D93)



- 20 A una solución de 5-fluoro-6-metilnicotinato de etilo (preparada usando un procedimiento similar al descrito para **D16**, 200 mg) en DCM (5 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (226 mg) a 25°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (PE/EA=1/1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₉H₁₀FNO₃ requiere 199; encontrado 200 [M+H]⁺.

Descripción 94

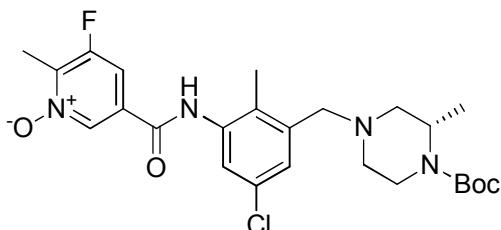
1-óxido de 5-carboxi-3-fluoro-2-metilpiridina (D94)



- 25 A una solución de 1-óxido de 5-(etoxicarbonil)-3-fluoro-2-metilpiridina (**D93**, 200 mg) en THF (2 ml) se añadió agua (2,000 ml) e hidróxido de litio (72,1 mg) a 25°C, tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. El disolvente orgánico se separó a vacío, la capa acuosa se acidificó a pH ~3 con cloruro de hidrógeno (ac. 1 M) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): C₇H₆FNO₃ requiere 171; encontrado 172 [M+H]⁺.
- 30

Descripción 95

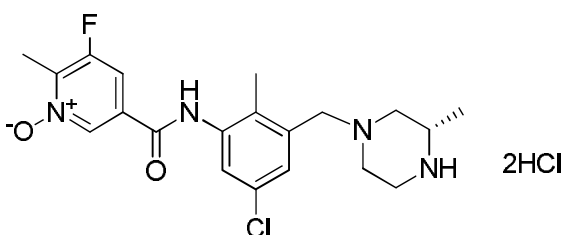
1-óxido de (S)-5-((3-((4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina (D95)



- 5 A una solución de 1-óxido de 5-carboxi-3-fluoro-2-metilpiridina (**D94**, 170 mg) en DMF (5 ml) se añadieron HATU (378 mg), DIPEA (0,174 ml) y (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**D30**, 352 mg) a 25 °C, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₂₅H₃₂ClFN₄O₄ requiere 506; encontrado 507 [M+H]⁺.

Descripción 96

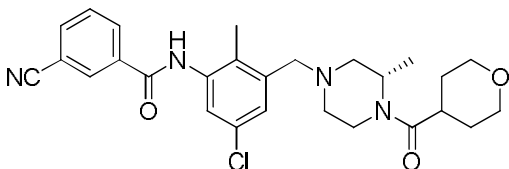
1-óxido de (S)-5-((5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina, 2 hidrócloruro (D96)



- 15 A una solución de 1-óxido de (S)-5-((3-((4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina (**D95**, 300 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (108 mg), después la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h y después se filtró para dar el compuesto del título (280 mg) en forma de un sólido amarillo. MS (ESI): C₂₀H₂₄ClFN₄O₂ requiere 406; encontrado 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E1)

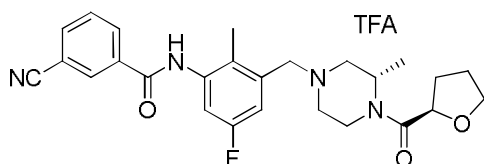


- 25 A una solución de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (1,896 g) en DCM (20 ml) se añadieron 3 gotas de DMF, y después se añadió gota a gota solución de cloruro de oxalilo (1,403 ml) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a t.a. El disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml). La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (**D52**, 4,65 g) y carbonato potásico (5,04 g) en acetonitrilo (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Después de filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM (40 ml), y se lavó con solución sat. de Na₂CO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con DCM/MeOH, MeOH% = 0,5~2%) para dar el producto bruto (5,2 g) en forma de un sólido blanco, que se purificó de nuevo por cromatografía en columna, y después cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron para dar la sal de TFA del compuesto del título, que se disolvió con DCM (30 ml), se lavó con solución de NaOH (0,6 g en 40 ml de agua) y agua (20 ml). La capa orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó de nuevo para dar el compuesto del título (1,9 g) en forma de

un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 4,74-4,59 (m, 0,5H), 4,38-4,19 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 0,5H), 3,61-3,34 (m, 4,5H), 3,02-2,63 (m, 3,5H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,93 (m, 2H), 1,91-1,49 (m, 4H), 1,42-1,14 (m, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$ requiere 494; encontrado 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 2

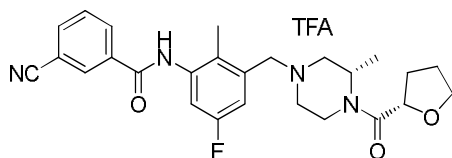
3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (E2)



A una solución de (*S*)-3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (**D50**, 109,7 mg) y ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (40,9 mg) en DCM (5 ml) se añadieron EDC (116,4 mg) y HOBt (60,7 mg). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por MDAP (condiciones ácidas) para dar el compuesto del título (65,9 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 4,77-4,55 (m, 2H), 4,47 (s ancho, 2H), 4,26 (d, $J = 13,7$ Hz, 0,5H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,66-3,39 (m, 2,5H), 3,29-2,97 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,54-1,24 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, MeOD- d_4): -76,6, -116,0. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$ requiere 464; encontrado 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

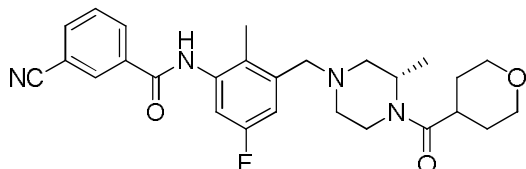
3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida, sal de ácido trifluoroacético (E3)



El ejemplo 3 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 2. RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 4,82-4,75 (m, 0,5H), 4,70 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,61 (s ancho, 0,5H), 4,52-4,39 (m, 2H), 4,32-4,15 (m, 0,5H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,61 (s ancho, 0,5H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,28-3,00 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,54-1,25 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, MeOD- d_4): -76,6, -116,1. MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$ requiere 464; encontrado 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

(*S*)-3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (E4)



A una mezcla de (*S*)-3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (**D50**, 240 mg) en DMF (5 ml) se añadió HATU (374 mg) a t.a. La mezcla se agitó durante 10 min a 25°C, y después se añadió DIPEA (169 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de una almohadilla fina de celite y se concentró para dar un aceite marrón, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE:EA = 10:1) para dar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, fase móvil $\text{NH}_4\text{HCO}_3:\text{H}_2\text{O}$ al 0,01%, CH_3CN , 10~95%, 9,5 min, 30 ml/min) para dar un sólido amarillo pálido (250 mg), que se purificó por HPLC preparativa (Gilson GX-281, fase móvil: $\text{NH}_4\text{HCO}_3:\text{H}_2\text{O}$ al 0,01%, CH_3CN , 50~95%, 9,0 min, 30 ml/min) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,94-7,82 (m, 2H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,76 (s ancho, 0,5H), 4,38 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 4,11-

3,96 (m, 2,5H), 3,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 3,53-3,33 (m, 4,5H), 2,98-2,87 (m, 0,5H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,09-1,79 (m, 3H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 3H). MS (ESI): $C_{27}H_{31}FN_4O_3$ requiere 478; encontrado 479 $[M+H]^+$.

Ejemplos 5-21

5 Los ejemplos 5 a 21 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 4, con la base o disolvente de reacción especificados citados en la tabla.

E5: 3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((3*S*)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida

E6: 3-ciano-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((3*S*)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida

E7: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((3*S*)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida

10 **E8:** *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((3*S*)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida

E9: (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida

E10: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida

E11: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-metilbenzamida

E12: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-metilbenzamida

15 **E13:** (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E14: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-etilnicotinamida

E15: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-cianoisonicotinamida

E16: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-cianoisonicotinamida

E17: (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida

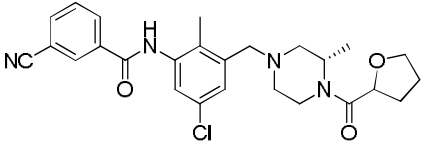
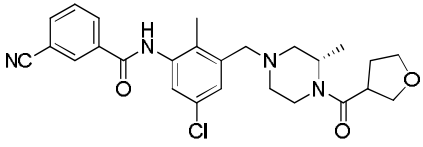
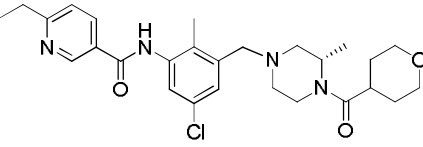
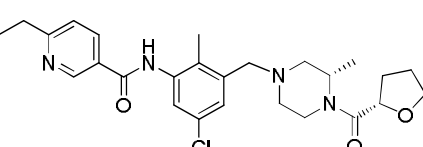
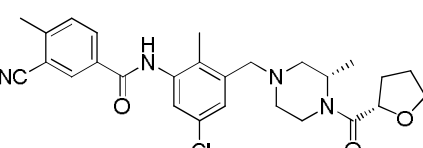
20 **E18:** *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida

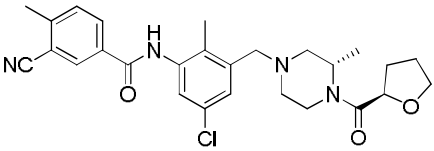
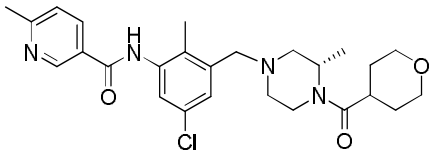
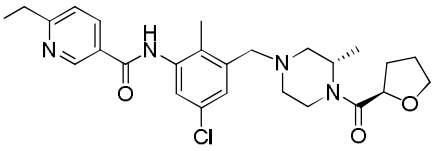
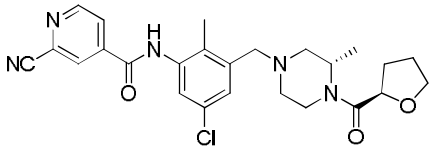
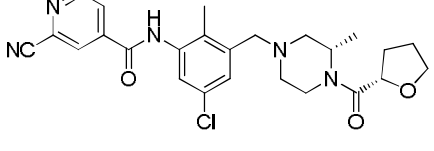
E19: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida

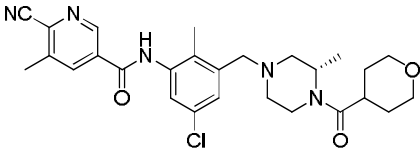
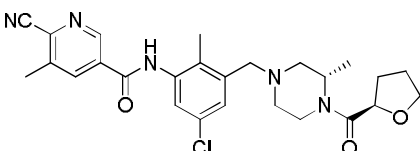
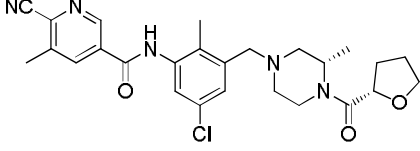
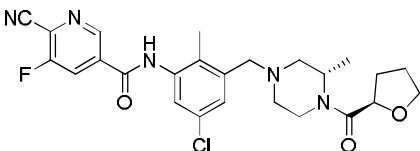
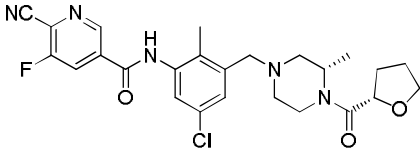
E20: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-fluoronicotinamida

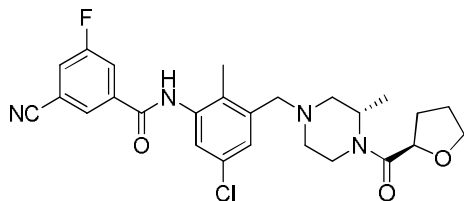
E21: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-fluoronicotinamida

	Estructura	Disolvente/base	Caracterización
E5		DMF/DIPEA	RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 10,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 9,5$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 0,5H), 4,38-4,26 (m, 0,5H), 4,23-4,11 (m, 0,5H), 3,85-3,68 (m, 2,5H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,28-3,13 (m, 0,5H), 2,89-2,71 (m, 1,5H), 2,66 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15-1,74 (m, 6H), 1,32-1,08 (m, 3H). MS (ESI): $C_{26}H_{29}FN_4O_3$ requiere 464; encontrado 465 $[M+H]^+$.
E6		DMF/DIPEA	RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 10,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,59-4,49 (m, 0,5H), 4,27-4,14 (m, 0,5H), 3,96-3,57 (m, 4,5H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,34-3,14 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 1,5H), 2,65 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16-1,83 (m, 4H), 1,30-1,07 (m, 3H). MS (ESI): $C_{26}H_{29}FN_4O_3$ requiere 464; encontrado 465 $[M+H]^+$.

E7		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,14 (s ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 0,5H), 4,37-4,28 (m, 0,5H), 4,24-4,12 (m, 0,5H), 3,85-3,69 (m, 2,5H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 0,5H), 2,87-2,71 (m, 1,5H), 2,64 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19-1,75 (m, 6H), 1,32-1,08 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₂₉ClN₄O₃ requiere 480; encontrado 481 [M+H]⁺.</p>
E8		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 4,61-4,51 (m, 0,5H), 4,28-4,14 (m, 0,5H), 3,97-3,57 (m, 4,5H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,31-3,14 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 1,5H), 2,65 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,86 (m, 4H), 1,31-1,07 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₂₉ClN₄O₃ requiere 480; encontrado 481 [M+H]⁺.</p>
E9		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,11 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (s ancho, 1H), 4,60-4,51 (m, 0,5H), 4,29-4,14 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 2,5H), 3,53-3,36 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 0,5H), 2,90-2,71 (m, 4,5H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18-1,84 (m, 2H), 1,73-1,41 (m, 4H), 1,31-1,04 (m, 6H). MS (ESI): C₂₇H₃₅ClN₄O₃ requiere 498; encontrado 499 [M+H]⁺.</p>
E10		DCM/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,11 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 4,55-4,47 (m, 0,5H), 4,37-4,28 (m, 0,5H), 4,20-4,12 (m, 0,5H), 3,81-3,67 (m, 2,5H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 0,5H), 2,89-2,79 (m, 2,5H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15-1,76 (m, 6H), 1,31-1,06 (m, 6H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p>
E11		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8,26 (s, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,77-4,54 (m, 2,5H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 0,5H), 3,00 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 0,5H), 2,83 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,71 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27-1,86 (m, 6H), 1,40-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.</p>

E12		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8,26 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 0,5H), 4,26 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 4,17 (s ancho, 0,5H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1,5H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 0,5H), 3,00 (td, <i>J</i> = 12,9 Hz, 3,3 Hz, 0,5H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,72 (dd, <i>J</i> = 11,4 Hz, 5,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27-1,87 (m, 6H), 1,41-1,19 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.</p>
E13		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,11 (s, 1H), 9,02 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (s ancho, 1H), 4,61-4,51 (m, 0,5H), 4,28-4,14 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 2,5H), 3,52-3,34 (m, 4H), 3,27-3,15 (m, 0,5H), 2,88-2,71 (m, 2,5H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-1,85 (m, 2H), 1,73-1,40 (m, 4H), 1,30-1,08 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p>
E14		DCM/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10,12 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 0,5H), 4,27-4,11 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2,5H), 3,52-3,40 (m, 2,5H), 3,27-3,12 (m, 0,5H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,63 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-1,75 (m, 6H), 1,35-1,07 (m, 6H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p>
E15		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8,91 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,70 (s ancho, 1H), 4,63 (s ancho, 0,5H), 4,27 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 4,18 (s ancho, 0,5H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 1,5H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 0,5H), 3,00 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 0,5H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,72 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27-1,85 (m, 6H), 1,42-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₈ClN₅O₃ requiere 481; encontrado 482 [M+H]⁺.</p>
E16		DMF/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8,91 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,75-4,49 (m, 2,5H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,39 (t, <i>J</i> = 12,3 Hz, 0,5H), 3,08-2,92 (m, 0,5H), 2,84 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 2,72 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26-1,84 (m, 6H), 1,43-1,16 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₈ClN₅O₃ requiere 481; encontrado 482 [M+H]⁺.</p>

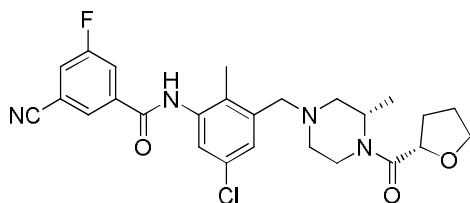
E17		DCM/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,01 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,02 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,77-4,63 (m, 0,5H), 4,35-4,24 (m, 0,5H), 4,13-3,93 (m, 2,5H), 3,68-3,56 (m, 0,5H), 3,53-3,30 (m, 4,5H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 5,5H), 2,30 (s, 3H), 2,26-1,78 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₂ClN₅O₃ requiere 509; encontrado 510 [M+H]⁺</p>
E18		DCM/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,25-8,12 (m, 2H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,19 (dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 1,5H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1,5H), 3,44-3,37 (m, 2,5H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,29 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,25-1,80 (m, 6,5H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H]⁺</p>
E19		DCM/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,15-8,99 (m, 1H), 8,84-8,55 (m, 1H), 8,27 (s ancho, 1H), 7,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,18 (s ancho, 1H), 4,63-4,49 (m, 1,5H), 4,40-4,26 (m, 0,5H), 4,14-4,02 (m, 0,5H), 3,94-3,77 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 0,5H), 3,53-3,22 (m, 2,5H), 2,86-2,60 (m, 4,5H), 2,59-2,43 (m, 1H), 2,38-1,66 (m, 9H), 1,40-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H]⁺</p>
E20		DCM/DIPEA	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,16 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,95 (s ancho, 0,5H), 8,76 (s ancho, 0,5H), 8,33 (t J = 9,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 17,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,49 (s ancho, 0,5H), 4,15 (s ancho, 0,5H), 4,06-4,03 (m, 0,5H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1,5H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 0,5H), 2,81-2,77 (m, 0,5H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 3H), 2,21-1,76 (m, 6H), 1,35-1,09 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₇ClFN₅O₃ requiere 499; encontrado 500 [M+H]⁺.</p>
E21		DCM/DIPEA	<p>¹H (400MHz, CDCl₃): 9,61 s ancho brs, 0 RMN,5H), 9,27-9,16 (m, 1,5H), 8,45-8,33 (m, 1H), 7,39 (s ancho, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 4,58 (s ancho, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,95-3,68 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,41-3,08 (m, 1,5H), 2,83-2,70 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 0,5H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25(s, 3H), 2,13-2,12 (m, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,71-1,50 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₇ClFN₅O₃ requiere 499; encontrado 500 [M+H]⁺.</p>

Ejemplo 22***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida (E22)**

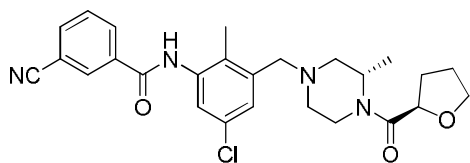
- 5 A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida, sal de 2 ácido clorhídrico (**D60**, 150 mg) en DCM (20 ml) se añadieron ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (43,4 mg), HATU (142 mg) y DIPEA (0,065 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gilson GX-281, fase móvil: NH₄HCO₃/H₂O al 0,01%, CH₃CN, 50~95%, 9,0 min, 30 ml/min) para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,16 (s ancho, 0,5H), 8,04-8,02 (m, 1,5H), 7,94 (t, *J* = 8,2 Hz 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 0,5H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1,5H), 3,48-3,26 (m, 2,5H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,57 (d, *J* = 11,3 Hz, 0,5H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,87 (m, 6H), 1,36-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₂₈ClFN₄O₃ requiere 498; encontrado 499 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

- 15 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida (E23)**



- A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida, sal de 2 ácido clorhídrico (**D60**, 100 mg) en DCM (20 ml) se añadieron ácido (*S*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (29,0 mg), HATU (114 mg) y DIPEA (0,131 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gilson GX-281, fase móvil: NH₄HCO₃/H₂O al 0,01%, CH₃CN, 50~95%, 9,0 min, 30 ml/min) para dar el compuesto del título (54 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,99 (s ancho, 1H), 7,91 (s ancho, 1,5H), 7,82-7,72 (m, 1,5H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 0,5H), 4,57 (s ancho, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 0,5H), 3,48-3,36 (m, 2,5H), 2,94-2,85 (m, 0,5H), 2,80-2,61 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 5H), 2,10-1,86 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₂₈ClFN₄O₃ requiere 498; encontrado 499 [M+H]⁺.

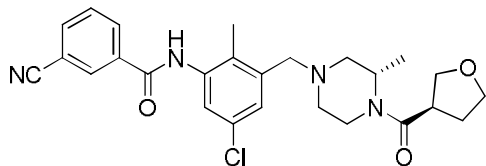
Ejemplo 24***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E24)**

- 30 A una mezcla de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (**D52**, 200 mg) en DMF (5 ml) se añadió HATU (298 mg) a t.a. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 min, y después se añadió DIPEA (135 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de una almohadilla fina de celite y se concentró para dar un aceite marrón, que se purificó por HPLC preparativa (Gilson GX-281, fase móvil: NH₄HCO₃ al 0,01%/H₂O, CH₃CN, 50~95%, 9,0 min, 30 ml/min) para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,19 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 0,5H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 2,5H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 0,5H), 2,85-2,72 (m, 1,5H), 2,64 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18-1,75 (m, 6H), 1,28-1,11 (m,

3H). MS (ESI): $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$ requiere 480; encontrado 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E25)



5

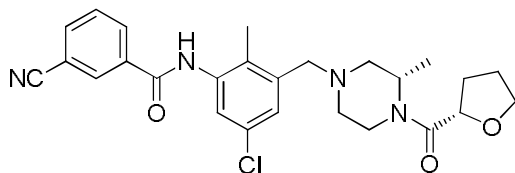
A una mezcla de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (**D52**, 200 mg) en DMF (5 ml) se añadió HATU (298 mg) a t.a. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 min, y después se añadió DIPEA (135 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre agua y EA. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de una almohadilla fina de celite y se concentró para dar un aceite marrón, que se purificó por HPLC preparativa (Gilson GX-281, fase móvil: NH_4HCO_3/H_2O al 0,01%, CH_3CN , 50~95%, 9,0 min, 30 ml/min) para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 10,19 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (s ancho, 1H), 4,56 (s ancho, 0,5H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 0,5H), 3,85-3,60 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 0,5H), 2,84-2,74 (m, 1,5H), 2,65 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,16-1,90 (m, 4H), 1,27-1,11 (m, 3H). MS (ESI): $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$ requiere 480; encontrado 481 $[M+H]^+$.

10

15

Ejemplo 26

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E26)



20

25

25

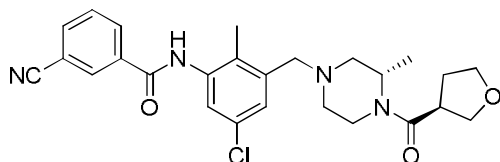
30

A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (**D52**, 600 mg) en DMF (50 ml) se añadieron ácido (*S*)-tetrahydrofuran-2-carboxílico (110 mg), HATU (1192 mg) y DIPEA (0,547 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Se añadió agua. La solución se extrajo con EA (3×50 ml). El filtrado se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La mezcla resultante se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtración, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,06-7,96 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,66 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,67 (s ancho, 0,5H), 4,57 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,36 (s ancho, 0,5H), 4,31-4,22 (m, 0,5H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 0,5H), 3,47-3,39 (m, 2,5H), 2,95-2,84 (m, 0,5H), 2,81-2,59 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 5H), 2,10-1,85 (m, 4H), 1,33-1,21 (m, 3H). MS (ESI): $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$ requiere 480; encontrado 481 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 27

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E27)



35

40

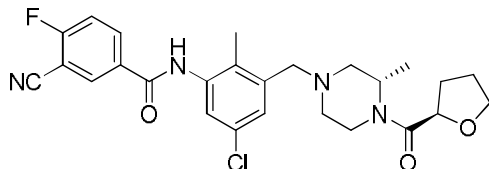
40

A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (**D52**, 150 mg) en DMF (50 ml) se añadieron ácido (*S*)-tetrahydrofuran-3-carboxílico (54,6 mg), HATU (149 mg) y DIPEA (0,137 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Se añadió agua. La solución se extrajo con EA (3×50 ml). El filtrado se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La solución resultante se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtración, el residuo se purificó por HPLC preparativa quiral para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,19 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,77 (s ancho, 0,5H), 4,39 (d, $J = 14,1$ Hz,

0,5H), 4,07-3,79 (m, 4,5H), 3,64 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,5H), 3,52-3,32 (m, 2,5H), 3,27-3,14 (m, 1H), 2,98-2,66 (m, 2,5H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,00 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 3H). MS (ESI): $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$ requiere 480; encontrado 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

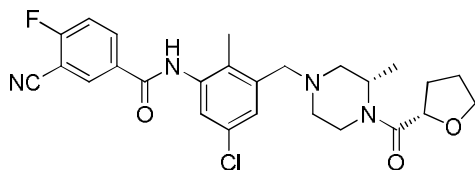
5 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida (E28)**



A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida (**D53**, 96,5 mg) y ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (36,5 mg) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron HATU (182,3 mg) y DIPEA (0,126 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y después se purificó directamente por MDAP (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (65,9 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 8,39 (dd, $J = 5,9$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1,5H), 4,27 (d, $J = 13,4$ Hz, 0,5H), 4,22-4,14 (m, 0,5H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1,5H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 0,5H), 3,05-2,96 (m, 0,5H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 3H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,38-1,23 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, MeOD- d_4): -105,1. MS (ESI): $C_{26}H_{28}ClFN_4O_3$ requiere 498; encontrado 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

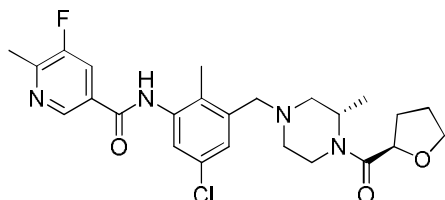
20 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida (E29)**



A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida (**D53**, 99,8 mg) y ácido (*S*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (39,6 mg) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron HATU (189,3 mg) y DIPEA (0,130 ml). La mezcla se agitó durante la noche, y después se purificó directamente por MDAP (condiciones básicas) para dar el compuesto del título (68,9 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 8,39 (dd, $J = 6,1$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,75-4,53 (m, 2,5H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 13,7$ Hz, 0,5H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 0,5H), 3,07-2,93 (m, 0,5H), 2,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-1,87 (m, 6H), 1,42-1,21 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, MeOD- d_4): -106,7. MS (ESI): $C_{26}H_{28}ClFN_4O_3$ requiere 498; encontrado 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

30 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E30)**

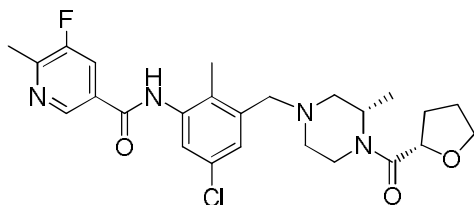


A una solución de ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (44,6 mg), (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (**D55**, 150 mg) y DIPEA (0,201 ml) en DCM (10 ml) se añadió HATU (175 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y después se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera 3 veces. La solución resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 10,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 0,5H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 2,5H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 0,5H), 2,86-2,69 (m,

1,5H), 2,64 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-1,73 (m, 6H), 1,29-1,12 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6): -124,7. MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ requiere 488; encontrado 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31

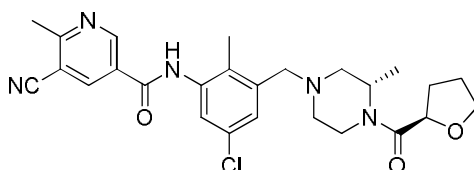
5 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E31)**



10 A una solución de ácido (*S*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (44,6 mg), (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (**D55**, 150 mg) y DIPEA (0,201 ml) en DCM (10 ml) se añadió HATU (175 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y después se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera, 3 veces. La solución resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 10,19 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 0,5H), 4,37-4,26 (m, 0,5H), 4,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,5H), 3,85-3,67 (m, 2,5H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,28-3,14 (m, 0,5H), 2,89-2,70 (m, 1,5H), 2,64 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,30-2,14 (m, 4H), 2,05-1,73 (m, 5H), 1,32-1,06 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6): -124,7. MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ requiere 488; encontrado 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

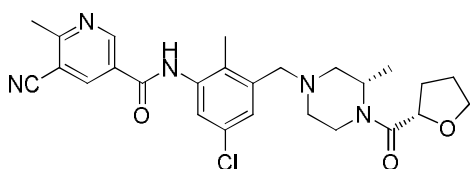
20 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (E32)**



25 A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (**D57**, 95,0 mg) y ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (40,5 mg) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron HATU (182,8 mg) y DIPEA (0,13 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y se purificó directamente por MDAP (condiciones básicas, ACN/ H_2O (que contiene $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,05%), ACN% = 30-70%) para dar el compuesto del título (78,5 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 9,21 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,44 (s ancho, 2H), 4,79-4,62 (m, 1,5H), 4,60-4,11 (m, 2H), 3,99-3,79 (m, 2,5H), 3,76-3,35 (m, 2,5H), 3,24-2,96 (m, 1,5H), 2,94-2,67 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,27-1,78 (m, 5H), 1,52-1,13 (m, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3$ requiere 495; encontrado 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

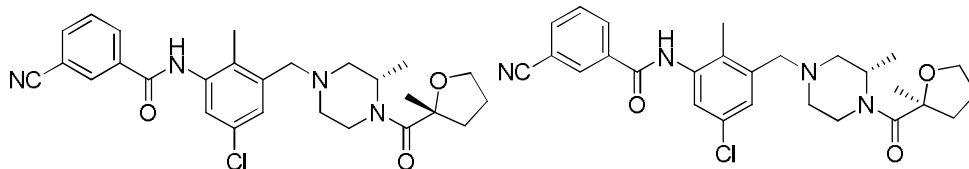
30 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (E33)**



35 A una solución de (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (**D57**, 95,6 mg) y ácido (*S*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (40,0 mg) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron HATU (176,3 mg) y DIPEA (0,13 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y se purificó directamente por MDAP (condiciones básicas, ACN/ H_2O (que contenía $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ al 0,05%), ACN% = 30-70%) para dar el compuesto del título (75,9 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 9,21 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,43 (s ancho, 2H), 4,76-4,60 (m, 1,5H), 4,58-4,11 (m, 2H), 3,96-3,77 (m, 2,5H), 3,75-3,36 (m, 2,5H), 3,21-2,96 (m, 1,5H), 2,93-2,60 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25-1,83 (m, 5H), 1,51-1,13 (m, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3$ requiere 495; encontrado 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos 34 y 35

***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-2-metiltetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-2-metiltetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (E34 y E35)**



5

A una mezcla de ácido 2-metiltetrahidrofuran-2-carboxílico (52,1 mg) y (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida (**D52**, 153 mg) en DMF (6 ml) se añadió HATU (228 mg) a t.a. Después de agitar durante 10 min, se añadió DIPEA (0,105 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con EA (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Gilson GX-281, fase móvil: NH₄HCO₃/H₂O al 0,01%, CH₃CN, 50~95%, 9,0 min, 30 ml/min) to para dar el producto bruto (150 mg) en forma de un sólido blanco, que se purificó por HPLC preparativa (columna: AD-H 4,6×250 mm, 5 µm; co-disolvente: MeOH (0,1% DEA); temperatura de la columna 39,9°C; caudal de CO₂: 2,25 ml/min; caudal del codisolvente: 0,75 ml/min; codisolvente: 25%) para dar los compuestos del título (50 mg y 65 mg) en forma de sólidos blancos. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,21 (s ancho, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 5,18-5,06 (m, 0,5H), 4,82-4,68 (m, 0,5H), 4,49 (d, *J* = 13,8 Hz, 0,5H), 4,29-4,18 (m, 0,5H), 4,08-3,87 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 2,5H), 3,00-2,67 (m, 2,5H), 2,61 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,07-1,77 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 3H), 1,38-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,20 (s ancho, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,90-4,80 (m, 0,5H), 4,72 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,5H), 4,67-4,57 (m, 0,5H), 4,38-4,29 (m, 0,5H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,48-3,32 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 0,5H), 2,96-2,81 (m, 1,5H), 2,80-2,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-1,78 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,51-1,38 (m, 3H), 1,37-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.

10

15

20

Ejemplos 36-55

Los ejemplos 36-55 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para los ejemplos 34 y 35, con la base o disolvente de reacción especificados citados en la tabla.

25

E36 y E37: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E38 y E39: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-2-metiltetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-2-metiltetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

30

E40 y E41: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida

35

E42 y E43: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida

E44 y E45: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoronicotinamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoronicotinamida

40

E46 y E47: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoronicotinamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoronicotinamida

E48 y E49: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metiltiazol-5-carboxamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metiltiazol-5-carboxamida

45

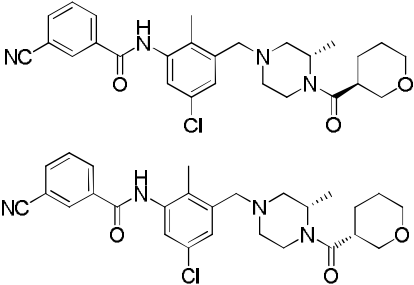
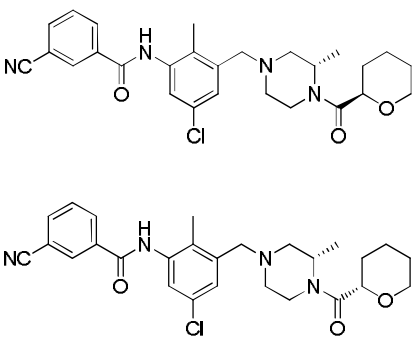
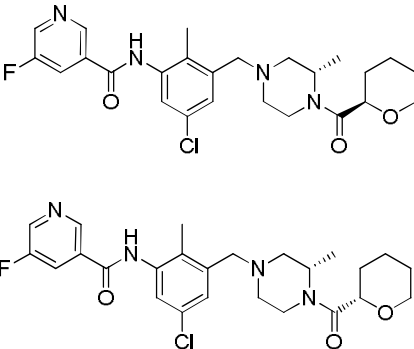
E50 y E51: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metiltiazol-5-carboxamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-metiltiazol-5-carboxamida

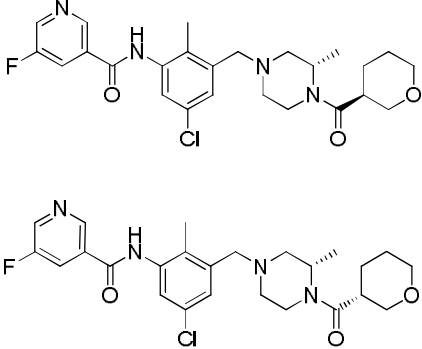
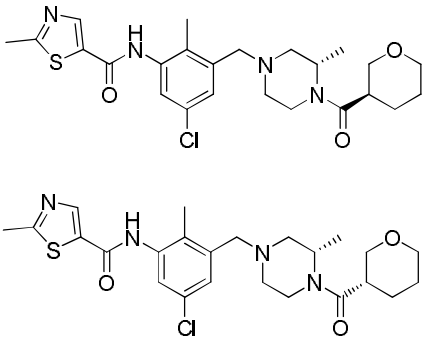
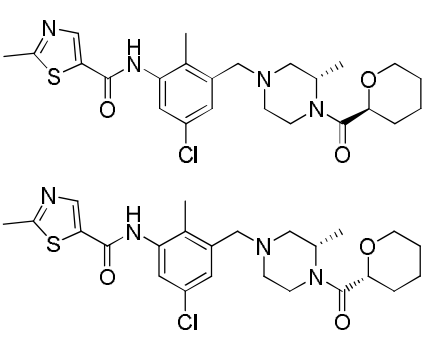
50

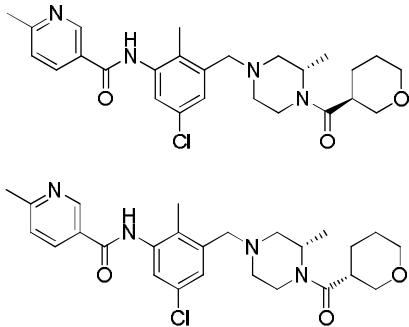
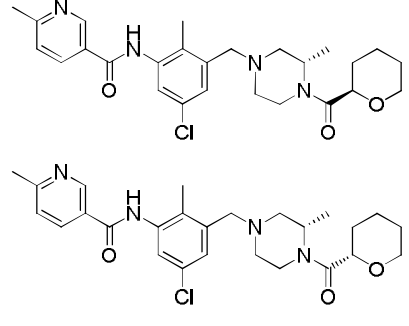
E52 y E53: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

5 **E54 y E55:** *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida y *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

	Estructura	Disolvente/base	Caracterización
E36 y E37		DCM/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,00 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,10-3,71 (m, 5H), 3,55-3,35 (m, 3,5H), 3,01-2,98 (m, 0,5H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29-1,94 (m, 4H), 1,39-1,14 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₁ClN₄O₃ requiere 470; encontrado 471 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,67 (s ancho, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,98-3,74 (m, 5H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 1,5H), 3,03-2,96 (m, 0,5H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27-1,94 (m, 4H), 1,38-1,18 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₁ClN₄O₃ requiere 470; encontrado 471 [M+H]⁺.</p>
E38 y E39		DCM/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (s, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,11 (s ancho, 0,5H), 4,71 (s ancho, 0,5H), 4,52-4,48 (m, 0,5H), 4,25-4,20 (m, 0,5H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 0,5H), 3,73-3,70 (m, 0,5H), 3,50 (s, 2H), 3,43-3,41 (m, 0,5H), 3,07-3,01 (m, 0,5H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,47-1,45 (m, 3H), 1,29-1,27 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (s, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 0,5H), 4,62 (s ancho, 0,5H), 4,56 (s ancho, 0,5H), 4,34-4,32 (m, 0,5H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 0,5H), 3,03-2,98 (m, 0,5H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 3H), 1,39-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p>

E40 y E41	 <p>The structures show two enantiomers of a molecule. Each molecule consists of a 4-cyanophenyl ring connected via an amide bond to a 2-chloro-4-methylphenyl ring. This second ring is further connected to a piperazine ring, which is in turn connected to a morpholine ring. The stereochemistry at the piperazine and morpholine chiral centers is indicated with wedged and dashed bonds.</p>	DMF/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,22 (s ancho, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,78 (m, 3H), 7,69 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,78-4,67 (m, 0,5H), 4,33 (d, <i>J</i> = 14,8 Hz, 0,5H), 4,20-4,09 (m, 0,5H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,67 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 0,5H), 3,57-3,30 (m, 4,5H), 2,93-2,59 (m, 3,5H), 2,33 (s, 3H), 2,28-2,13 (m, 1H), 2,09-1,81 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,42-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,20 (s ancho, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,90-7,75 (m, 3H), 7,67 (td, <i>J</i> = 7,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,75-4,65 (m, 0,5H), 4,32 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 0,5H), 4,11-4,02 (m, 0,5H), 3,94 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 3,71-3,50 (m, 1,5H), 3,49-3,31 (m, 3,5H), 2,92-2,58 (m, 3,5H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,10-1,62 (m, 5H), 1,39-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.</p>
E42 y E43	 <p>The structures show two enantiomers of a molecule. Each molecule consists of a 4-cyanophenyl ring connected via an amide bond to a 2-chloro-4-methylphenyl ring. This second ring is further connected to a piperazine ring, which is in turn connected to a morpholine ring. The stereochemistry at the piperazine and morpholine chiral centers is indicated with wedged and dashed bonds.</p>	DMF/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,27-8,14 (m, 2H), 8,11-7,91 (m, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,66 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 0,5H), 4,36-4,20 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,73 (d, <i>J</i> = 13,8 Hz, 0,5H), 3,52-3,30 (m, 3,5H), 2,97-2,82 (m, 0,5H), 2,81-2,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-1,46 (m, 7,5H), 1,40-1,17 (m, 3H), 0,94-0,80 (m, 0,5H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,22 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 8,01-7,85 (m, 2H), 7,79 (s ancho, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,75-4,65 (m, 0,5H), 4,30 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 0,5H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1,5H), 3,82 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 0,5H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,29 (td, <i>J</i> = 12,5 Hz, 2,4 Hz, 0,5H), 2,95-2,85 (m, 0,5H), 2,79-2,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26-1,45 (m, 7,5H), 1,39-1,17 (m, 3H), 0,93-0,79 (m, 0,5H). MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.</p>
E44 y E45	 <p>The structures show two enantiomers of a molecule. Each molecule consists of a 5-fluoropyridin-2-yl ring connected via an amide bond to a 2-chloro-4-methylphenyl ring. This second ring is further connected to a piperazine ring, which is in turn connected to a morpholine ring. The stereochemistry at the piperazine and morpholine chiral centers is indicated with wedged and dashed bonds.</p>	DCM/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,63 (s ancho, 0,5H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 0,5H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,42-3,38 (m, 0,5H), 3,02-2,98 (m, 0,5H), 2,86 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,74 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,92 (s ancho, 1H), 1,69-1,54 (m, 5H), 1,38-1,26 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 484; encontrado 489 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,63 (s ancho, 0,5H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 0,5H), 3,58-3,52 (m, 3H), 3,35-3,33 (m, 0,5H), 3,03-2,97 (m, 0,5H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,92 (s ancho, 1H), 1,72-1,54 (m, 5H),</p>

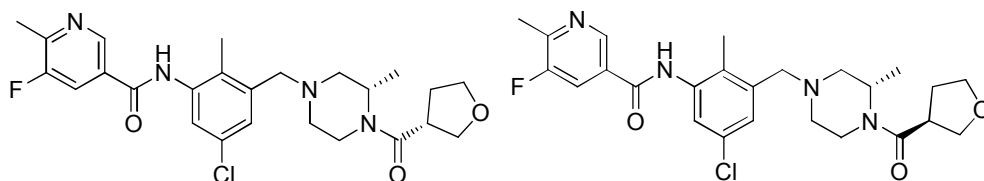
			1,38-1,26 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E46 y E47		DCM/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,10 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,64 (s ancho, 0,5H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 2,5H), 3,52-3,38 (m, 4,5H), 2,95-2,71 (m, 3,5H), 2,32 (s, 3H), 2,18-1,66 (m, 6H), 1,38-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (s, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,63 (s ancho, 0,5H), 4,32-4,29 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 2,5H), 3,55-3,38 (m, 4,5H), 2,93-2,71 (m, 3,5H), 2,32 (s, 3H), 2,26-1,88 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 3H), 1,39-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.</p>
E48 y E49		DCM/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,12 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,73 (s ancho, 0,5H), 4,38-4,34 (m, 0,5H), 4,06 (s ancho, 0,5H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 3,5H), 2,87-2,82 (m, 0,5H), 2,79-2,75 (s, 3,5H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H), 1,25 (s, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H). MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S requiere 490; encontrado 491 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,12 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,46 (s ancho, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 4,74 (s ancho, 0,5H), 4,37-4,34 (m, 0,5H), 4,13-4,11 (m, 0,5H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 0,5H), 3,54-3,34 (m, 5H), 2,89-2,82 (m, 0,5H), 2,79-2,74 (m, 3,5H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,67 (s ancho, 2H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H), 1,25 (s ancho, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H). MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S requiere 490; encontrado 491 [M+H]⁺.</p>
E50 y E51		DCM/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,12 (s, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,49 (s ancho, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s ancho, 0,5H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,73-3,70 (m, 0,5H), 3,45-3,37 (m, 3,5H), 2,94-2,86 (m, 0,5H), 2,78-2,75 (s, 3,5H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,03-1,58 (m, 6,5H), 1,35-1,22 (m, 4H). MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S requiere 490; encontrado 491 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,12 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,73 (ancho, 0,5H), 4,39-4,36 (m, 0,5H), 4,11-4,08 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1,5H), 3,83-3,79 (m, 0,5H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 1,5H), 2,95-2,87 (m, 0,5H), 2,78-2,71 (s, 3,5H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,07-1,62 (m, 6,5H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1,5H), 1,26-1,21 (m, 2,5H). MS</p>

			(ESI): C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S requiere 490; encontrado 491 [M+H] ⁺ .
E52 y E53		DMF/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,00 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,64 (s ancho, 0,5H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 2,5H), 3,51-3,36 (m, 4,5H), 2,97-2,70 (m, 3,5H), 2,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,245-1,66 (m, 6H), 1,38-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,01 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 4,64 (s ancho, 0,5H), 4,31-4,28 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2,5H), 3,55-3,47 (m, 4,5H), 2,93-2,71 (m, 3,5H), 2,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25-1,90 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 3H), 1,39-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p>
E54 y E55		DMF/DIPEA	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,02 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s ancho, 0,5H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,20-4,19 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 0,5H), 3,55-3,52 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 0,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29-1,93 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,40-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9,02 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s ancho, 0,5H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,99-3,98 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 0,5H), 3,57-3,53 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 0,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29-1,93 (m, 3H), 1,72-1,58 (m, 5H), 1,40-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.</p>

Ejemplos 56 y 57

***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E56)**

5 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E57)**

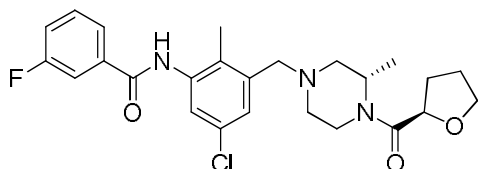


Una mezcla de HATU (438 mg), DIPEA (0,402 ml), (*S*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (**D55**, 300 mg) y ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (89 mg) en DCM (150 ml) se agitó a t.a.

durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto bruto (260 mg), que se separó por HPLC quiral para dar los compuestos del título (**E56** (55 mg) y **E57** (50 mg)) en forma de sólidos blancos. **E56**: SFC quiral: columna: OJ-H, 4,6×250 mm, 5 µm; co-disolvente: MeOH (que contiene DEA al 0,1%); temperatura de la columna: 36,7°C; caudal de CO₂: 2,4 ml/min; caudal del codisolvente: 0,6 mL/min; co-disolvente: 20%; t_R = 7,40 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,88 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,68 (s ancho, 0,5H), 4,34-4,31 (m, 0,5H), 4,25 (s ancho, 0,5H), 4,04-3,99 (m, 0,5H), 3,96-3,77 (m, 4H), 3,56-3,36 (m, 3,5H), 3,05-2,97 (m, 0,5H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,61 (s ancho, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,00 (m, 4H), 1,32-1,28 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -125,4. MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺. **E57**: SFC quiral: columna: OJ-H, 4,6×250 mm, 5 µm; co-disolvente: MeOH (que contiene DEA al 0,1%); temperatura de columna: 40°C; caudal de CO₂: 2,4 ml/min; caudal del codisolvente: 0,6 ml/min; co-disolvente: 20%; t_R = 8,51 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,88 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,67 (s ancho, 0,5H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,98-3,78 (m, 4,5H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 1,5H), 2,99-2,85 (m, 0,5H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,61 (s ancho, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,00 (m, 4H), 1,32-1,28 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -125,4. MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fluorobenzamida (**E58**)



A una mezcla de ((*S*)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (**D75**, 100 mg), DMAP (38,2 mg) en DCM (10 ml), se añadió lentamente cloruro de 3-fluorobenzilo (45,1 mg). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas. Se separó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (63 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,83-7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 0,5H), 4,31-4,28 (s ancho, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 0,5H), 4,00-3,82 (m, 2,5H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 0,5H), 3,06-2,99 (m, 0,5H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27-1,94 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₉ClFN₃O₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H]⁺.

Ejemplos 59-65

Los ejemplos 59-65 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 58.

E59: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fluorobenzamida

E60: 3-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida

E61: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fluoro-4-metilbenzamida

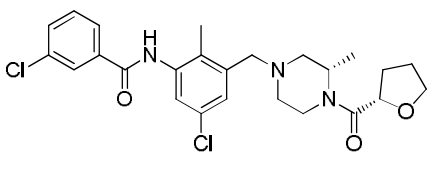
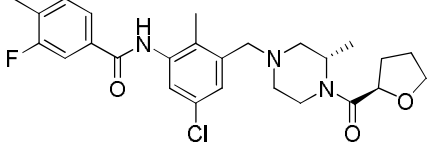
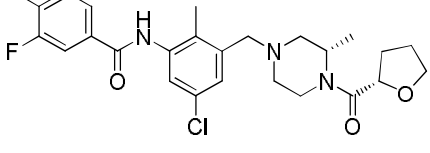
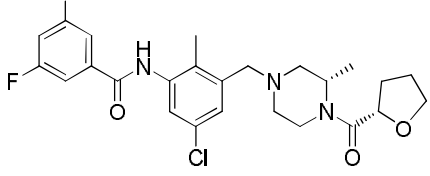
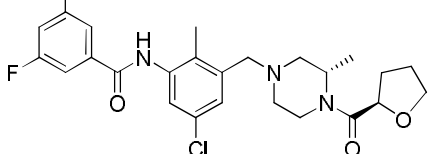
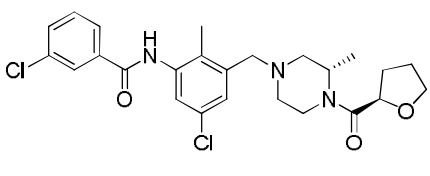
E62: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fluoro-4-metilbenzamida

E63: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3,5-difluorobenzamida

E64: *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3,5-difluorobenzamida

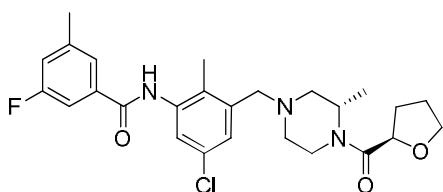
E65: 3-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida

	Estructura	Caracterización
E59		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 4,70-4,61 (m, 1,5H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 2,5H), 3,53-3,39 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 0,5H), 3,03-2,95 (m, 0,5H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,20-1,83 (m, 6H), 1,35-1,14 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₂₉ ClFN ₃ O ₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H] ⁺ .

E60		<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,81-4,65 (m, 1,5H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 0,5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 0,5H), 3,04-2,98 (m, 0,5H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25-1,89 (m, 6H), 1,38-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃ requiere 489; encontrado 490 [M+H]⁺.</p>
E61		<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7,72-7,64 (m, 2H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 4,86-4,63 (m, 1,5H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,98-3,80 (m, 2,5H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 0,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25-1,92 (m, 6H), 1,37-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃ requiere 487; encontrado 488 [M+H]⁺.</p>
E62		<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7,74-7,66 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,35-7,31 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 4,76-4,63 (m, 1,5H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,98-3,70 (m, 2,5H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 0,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,95-2,72 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25-1,92 (m, 6H), 1,40-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃ requiere 487; encontrado 488 [M+H]⁺.</p>
E63		<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7,61 (dd, <i>J</i> = 12,4 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,74-4,66 (m, 1,5H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 0,5H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 0,5H), 3,05-2,98 (m, 0,5H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-1,92 (m, 6H), 1,38-1,27 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₈ClF₂N₃O₃ requiere 491; encontrado 492 [M+H]⁺.</p>
E64		<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7,63-7,60 (m, 2H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,64 (s ancho, 0,5H), 4,30-4,28 (m, 0,5H), 4,18 (s ancho, 0,5H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1,5H), 3,53-4,97 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 0,5H), 3,03-2,97 (m, 0,5H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26-1,90 (m, 6H), 1,38-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₈ClF₂N₃O₃ requiere 491; encontrado 492 [M+H]⁺.</p>
E65		<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 0,5H), 4,28 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 0,5H), 4,22-4,14 (m, 0,5H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1,5H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 0,5H), 3,06-2,96 (m, 0,5H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,74 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-1,87 (m, 6H), 1,41-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃ requiere 489; encontrado 490 [M+H]⁺.</p>

Ejemplo 66

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fluoro-5-metilbenzamida (E66)



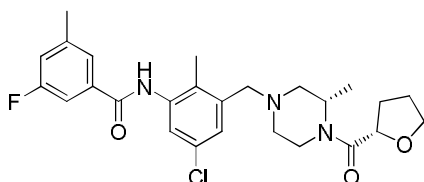
5

Una mezcla de ácido 3-fluoro-5-metilbenzoico (65,7 mg) en dicloruro sulfuroso (338 mg) se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla después se concentró a vacío. El residuo se añadió a una mezcla de ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (D75, 100 mg), DMAP (38,2 mg) en DCM (8 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas, y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y

HPLC quiral para dar el compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,76-4,63 (m, 1,5H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,98-3,70 (m, 2,5H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 0,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,95-2,73 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25-1,90 (m, 6H), 1,41-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃ requiere 487; encontrado 488 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 67

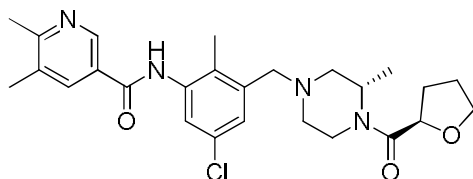
***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fluoro-5-metilbenzamida (E67)**



10 El ejemplo 67 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 66. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,76-4,60 (m, 1,5H), 4,39-4,27 (m, 1H), 3,98-3,70 (m, 2,5H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 0,5H), 3,04-2,96 (m, 0,5H), 2,87-2,62 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25-1,88 (m, 6H), 1,37-1,13 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃ requiere 487; encontrado 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

15 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida (E68)**



20 A una solución de ácido 5,6-dimetilnicotínico (**D3**, 55 mg) y una gota de DMF en DCM (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,080 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), al que se añadieron ((*S*)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (**D75**, 128 mg) y DIPEA (0,191 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 horas y después se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (eluyendo con PE:EA = 1:3) para dar un aceite. El aceite se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 0,5H), 4,33-4,26 (d, 0,5H), 4,22-4,18 (m, 0,5H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1,5H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 0,5H), 3,03-2,98 (m, 0,5H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29-1,94 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.

Ejemplos 69-72

30 Los ejemplos 69-72 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 68, con la base de reacción especificada citada en la tabla.

E69: *N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida

E70: *N*-(5-cloro-3-(((*S*)-3-etil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida

35 **E71:** 5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)nicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

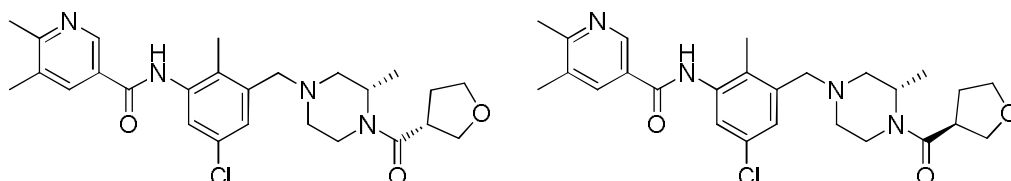
E72: 5-fluoro-*N*-(5-fluoro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

	Estructura	base	Caracterización
E69		DIPEA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 0,5H), 4,32-4,26 (m, 0,5H), 4,20 (s ancho, 0,5H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1,5H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 0,5H), 3,07-3,01 (m, 0,5H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,41-1,26 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₃ requiere 468; encontrado 469 [M+H] ⁺ .
E70		DIPEA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,89 (s, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 0,5H), 2,99-2,91 (m, 0,5H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,62 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 3H), 2,31 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 3H), 2,28-1,70 (m, 8H), 0,89-0,80 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .
E71		TEA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,06 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 4,80-4,66 (m, 1,5H), 4,57-4,56 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2,5H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,53-4,98 (m, 0,5H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,17-2,66 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19-1,92 (m, 4,5H), 1,46-1,31 (m, 3H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -77,24. MS (ESI): C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ requiere 490; encontrado 491 [M+H] ⁺ .
E72		DIPEA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,89 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 0,5H), 4,33-4,26 (m, 0,5H), 4,20 (s ancho, 0,5H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1,5H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 0,5H), 3,06-3,01 (m, 0,5H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,62 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28-1,93 (m, 6H), 1,41-1,26 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₃ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .

Ejemplos 73 y 74

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida y N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida (E73 y E74)

5



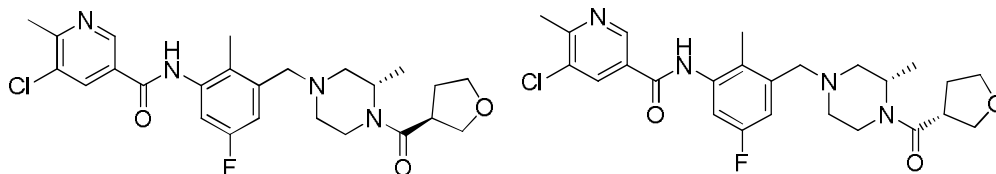
10

15

Una mezcla de ácido 5,6-dimetilnicotínico (**D3**, 0,129 g) en dicloruro de oxalilo (3,07 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se añadió a una mezcla de ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona (**D76**, 200 mg) y DIPEA (0,147 g) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas, y después se concentró. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para dar los compuestos del título (10 mg y 8 mg) en forma de sólidos blancos. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,67 (s ancho, 0,5H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,04-4,00 (0,5H), 3,95-3,76 (m, 4H), 3,55-3,34 (m, 3,5H), 3,03-2,96 (m, 0,5H), 2,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24-1,98 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,66 (s ancho, 0,5H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 4,5H), 3,56-3,37 (m, 3,5H), 3,03-2,95 (m, 0,5H), 2,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26-1,98 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.

Ejemplos 75 y 76

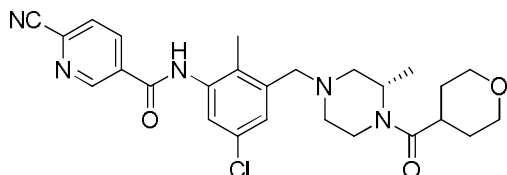
5-cloro-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida y 5-cloro-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E75 y E76)



5 A una solución de ácido 5-cloro-6-metilnicotínico (**D5**, 400 mg) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,612 ml) con cuidado. La mezcla se agitó durante 0,5 h, y después se concentró para dar el cloruro de 5-cloro-6-metilnicotinoilo (500 mg). Parte de este residuo (113 mg) se añadió a una solución de ((S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahidrofuran-3-il)metanona (**D80**, 200 mg) y DMAP (219 mg) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, y después se filtró. Después de concentrar, se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos del título (6 mg and 12 mg). Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,67 (m, 0,5H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 0,5H), 3,95-3,76 (m, 4H), 3,56-3,35 (m, 3,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,87 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25-1,98 (m, 4H), 1,39-1,24 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,66 (m, 0,5H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 4,5H), 3,56-3,37 (m, 3,5H), 3,03-2,95 (m, 0,5H), 2,87 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27-1,98 (m, 4H), 1,37-1,24 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 77

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-cianonicotinamida (E77)



25 A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona (**D81**, 112,7 mg) y ácido 6-cianonicotínico (51,7 mg) en DMF anhidra (5 ml) se añadieron HATU (178,7 mg) y DIPEA (0,161 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, y se purificó por MDAP (condiciones básicas, ACN/H₂O (que contenía NH₃H₂O al 0,05%), ACN % = 30%-80%) para dar el compuesto del título (40,7 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 9,23 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,72-4,54 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 13,0 Hz, 0,5H), 3,58-3,44 (m, 4,5H), 3,44-3,36 (m, 0,5H), 3,03-2,82 (m, 2,5H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28-1,95 (m, 2H), 1,93-1,50 (m, 4H), 1,42-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H]⁺.

Ejemplos 78-87

Los ejemplos 78-87 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 77.

E78: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-2-cianoisonicotinamida

35 **E79:** (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E80: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-metilbenzamida, sal de ácido trifluoroacético

E81: N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-(fluorometil)nicotinamida

40 **E82:** N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-(fluorometil)nicotinamida

E83: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metoxinicotinamida

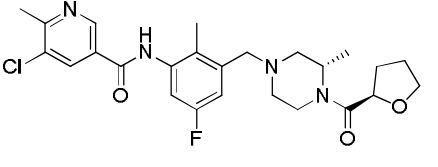
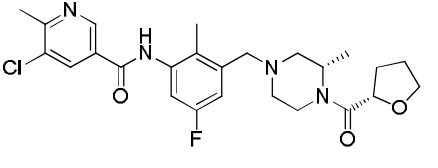
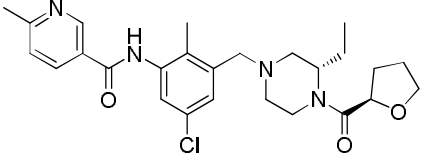
E84: (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida

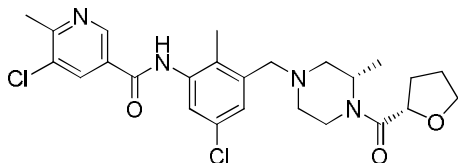
E85: 5-cloro-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E86: 5-cloro-N-(5-fluoro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E87: N-(5-cloro-3-(((S)-3-etil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

	Estructura	Caracterización
E78		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,91 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,72-4,55 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,84 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 0,5H), 3,57-3,44 (m, 4,5H), 3,44-3,34 (m, 0,5H), 3,03-2,81 (m, 2,5H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,27-1,96 (m, 2H), 1,94-1,51 (m, 4H), 1,42-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H] ⁺ .
E79		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,22 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,66-7,50 (m, 2H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,24 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,64-3,45 (m, 6H), 3,18-1,90 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,91-1,52 (m, 4H), 1,52-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ requiere 509; encontrado 510 [M+H] ⁺ .
E80		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,64-3,46 (m, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,22-2,88 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,92-1,55 (m, 4H), 1,51-1,22 (m, 3H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -77,2. MS (ESI): C ₂₈ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ requiere 508; encontrado 509 [M+H] ⁺ .
E81		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,11 (s, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 5,56 (d, <i>J</i> = 46,7 Hz, 2H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 0,5H), 4,28 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 0,5H), 4,22-4,14 (m, 0,5H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1,5H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 0,5H), 3,06-2,97 (m, 0,5H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,74 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29-1,86 (m, 6H), 1,40-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E82		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,11 (s, 1H), 8,43 (dd, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,56 (d, <i>J</i> = 46,7 Hz, 2H), 4,75-4,59 (m, 1,5H), 4,39-4,24 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 14,1 Hz, 0,5H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 0,5H), 3,07-2,95 (m, 0,5H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29-1,89 (m, 6H), 1,41-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E83		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,79 (s ancho, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,37-4,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,83 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 0,5H), 3,60-3,45 (m, 4,5H), 3,43-3,34 (m, 0,5H), 3,04-2,71 (m, 2,5H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26-1,94 (m, 2H), 1,93-1,49 (m, 4H), 1,44-1,14 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ requiere 500; encontrado 501 [M+H] ⁺ .
E84		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,87 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,66 (s ancho, 0,5H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 0,5H), 3,52-3,36 (m, 4,5H), 2,30-2,84 (m, 2,5H), 2,77-2,71 (m, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25-1,97 (m, 2H), 1,91-1,54 (m, 4H), 1,38-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .

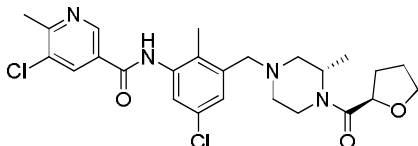
E85		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 0,5H), 4,28 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 0,5H), 4,22-4,13 (m, 0,5H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1,5H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 0,5H), 3,07-2,96 (m, 0,5H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,26-1,86 (m, 6H), 1,42-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E86		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 4,75-4,58 (m, 1,5H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 0,5H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 0,5H), 3,07-2,94 (m, 0,5H), 2,85 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 1H), 2,77-2,67 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,26-1,87 (m, 6H), 1,44-1,21 (m, 3H); MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E87		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,02 (s, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,28-3,27 (m, 0,5H), 2,99-2,92 (m, 0,5H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,31 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 3H), 2,28-1,70 (m, 8H), 0,89-0,80 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 88**5-cloro-N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E88)**

5

A una solución de ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((S)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (**D74**, 100 mg), ácido 5-cloro-6-metilnicotínico (**D5**, 48,8 mg), HATU (162 mg) en DCM (15 ml), se añadió DIPEA (0,099 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua fría (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con PE:EA = de 50% a 100%) y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,74-4,59 (m, 1,5H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 0,5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 0,5H), 3,06-2,95 (m, 0,5H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27-1,68 (m, 6H), 1,41-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₃ requiere 504; encontrado 505 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 89**5-cloro-N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida (E89)**

A una mezcla de ((S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)((R)-tetrahidrofuran-2-il)metanona (**D75**, 100 mg), ácido 5-cloro-6-metilnicotínico (**D5**, 48,8 mg) y HATU (162 mg) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0,099 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua fría (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2×30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EA:PE = de 0% a 50%) y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,90-4,69 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 0,5H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1,5H), 3,53-4,99 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 0,5H), 3,04-2,99 (m, 0,5H), 2,88-2,81

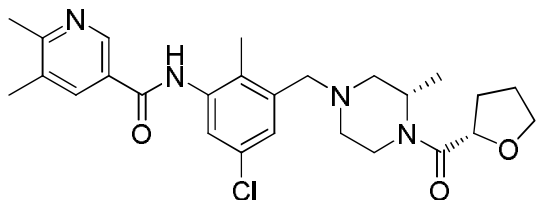
20

25

(m, 1H), 2,75-2,71 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,26-1,92 (m, 6H), 1,38-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀C₁₂N₄O₃ requiere 504; encontrado 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

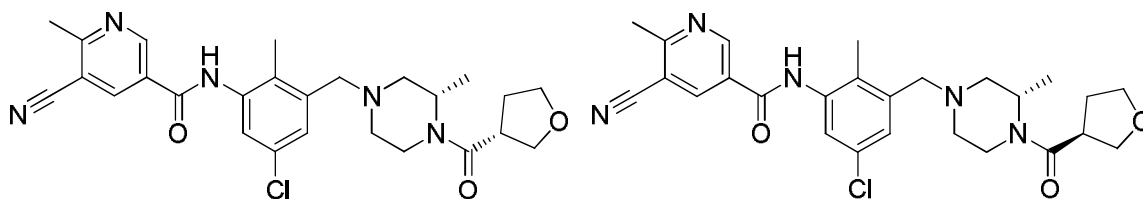
5 **N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahydrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida (E90)**



10 La mezcla de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico (**D89**, 100 mg), ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico (30,0 mg), DIPEA (66,8 mg) y HATU (147 mg) en DCM (2 ml) se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 1,5H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,96-3,75 (m, 2,5H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 0,5H), 3,04-2,98 (m, 0,5H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26-1,89 (m, 6H), 1,38-1,25 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ requiere 484; encontrado 485 [M+H]⁺.

Ejemplos 91 y 92

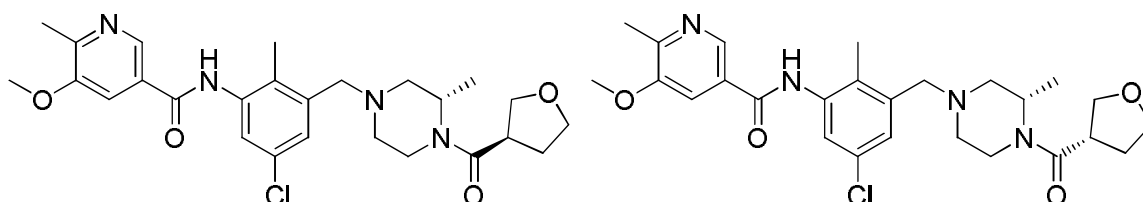
15 **N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida y N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (E91 y E92)**



20 A la solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida (**D57**, 238 mg) en DMF (3 ml) se añadió ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (83 mg), HATU (273 mg) y TEA (182 mg), la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se repartió entre EA y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de concentrar, la mezcla se purificó primero por HPLC preparativa y después se purificó por HPLC quiral para dar los compuestos del título (56 mg y 54 mg) en forma de sólidos amarillos. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,27 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,56 (s ancho, 0,5H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,96-3,59 (m, 5H), 3,50-3,44 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 0,5H), 3,22-3,16 (m, 0,5H), 2,84-2,73 (m, 4,5H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,86 (m, 4H), 1,26-1,11 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,28 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,55 (s ancho, 0,5H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,96-3,64 (m, 5H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 0,5H), 3,24-3,18 (m, 0,5H), 2,84-2,74 (m, 4,5H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,85 (m, 4H), 1,25-1,12 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H]⁺.

Ejemplos 93 y 94

35 **N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida y N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahydrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida (E93 y E94)**



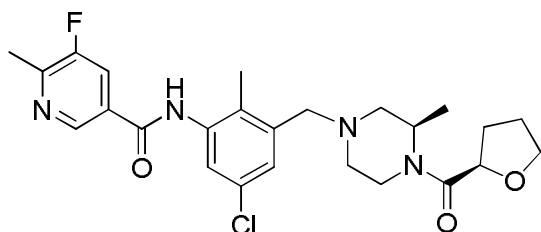
A la mezcla de ácido tetrahydrofuran-3-carboxílico (17,29 mg) en DCM (20 ml) se añadieron (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-

((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-

6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico (**D90**, 60 mg), HATU (67,9 mg), TEA (45,2 mg) y la reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se repartió entre EA y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de concentrar, la mezcla se purificó primero por HPLC preparativa y después se purificó por HPLC quirral para dar los compuestos del título (5 mg y 17 mg) en forma de sólidos amarillos. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,51 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,77 (s ancho, 0,5H), 4,42-4,39 (m, 0,5H), 4,05-3,81 (m, 7H), 3,65-3,62 (m, 0,5H), 3,51-3,32 (m, 2,5H), 3,20 (s ancho, 1H), 2,99-2,93 (m, 0,5H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 4,5H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 4H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₄ requiere 500; encontrado 501 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 4,76 (s ancho, 0,5H), 4,43-4,40 (m, 0,5H), 4,12-3,84 (m, 7H), 3,62-3,58 (m, 0,5H), 3,51-3,35 (m, 2,5H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 0,5H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24-1,98 (m, 3,5H), 1,37-1,23 (m, 4H). MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₄ requiere 500; encontrado 501 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

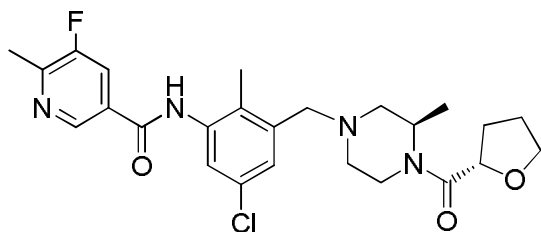
***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E95)**



La mezcla de (*R*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico (**D91**, 100 mg), ácido (*R*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (25,04 mg), HATU (123 mg) y DIPEA (0,188 ml) en DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,87 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1,5H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 2,5H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 0,5H), 3,03-2,98 (m, 0,5H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 2,30-1,89 (m, 9H), 1,37-1,24 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

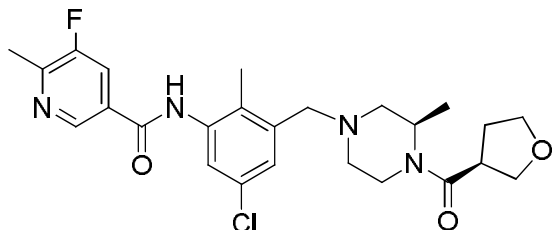
Ejemplo 96

***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E96)**



La mezcla de (*R*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido clorhídrico (**D91**, 100 mg), ácido (*S*)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (25,04 mg), HATU (123 mg) y DIPEA (0,188 ml) en DMF (5 ml) se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de concentrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,87 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,6, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,30 (s ancho, 1H), 4,72-4,62 (m, 1,5H), 4,29-4,26 (m, 0,5H), 4,18 (s ancho, 0,5H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1,5H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 0,5H), 3,04-2,98 (m, 0,5H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,30-1,91 (m, 9H), 1,38-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

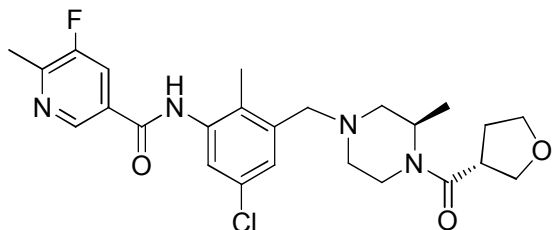
Ejemplo 97

***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E97)**

- 5 A una solución de (*R*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido trifluoroacético (**D92**, 415 mg) en DMF (4 ml), se añadió solución de ácido (*S*)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (137,4 mg, 97% ee) en DMF (1 ml), y después se añadieron HATU (741,3 mg) y DIPEA (0,55 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa y después se purificó por SFC quiral para dar el compuesto del título (20 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,87 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,67 (s ancho, 0,5H), 4,32 (d, *J* = 13,7 Hz, 0,5H), 4,24 (s ancho, 0,5H), 4,06-3,75 (m, 4,5H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 1,5H), 3,05-2,95 (m, 0,5H), 2,86 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26-1,97 (m, 4H), 1,40-1,19 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄) -126,9. MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

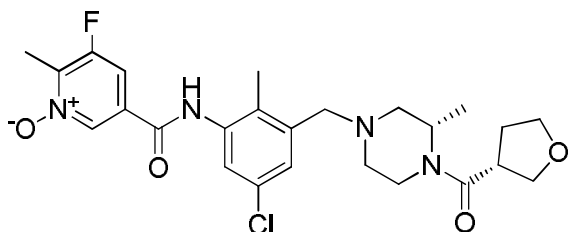
Ejemplo 98

- 15 ***N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E98)**



- 20 A una solución de (*R*)-*N*-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de 2 ácido trifluoroacético (**D92**, 415 mg) en DMF (4 ml), se añadió solución de ácido (*R*)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (136,7 mg, 90% ee) en DMF (1 ml), y después se añadieron HATU (741,3 mg) y DIPEA (0,55 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa y después se purificó por SFC quiral para dar el compuesto del título (65 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) 8,87 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 9,9, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,66 (s ancho, 0,5H), 4,37-4,24 (m, 1H), 3,99-3,72 (m, 4,5H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1,5H), 3,05-2,95 (m, 0,5H), 2,86 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28-1,96 (m, 4H), 1,38-1,20 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄) -125,4. MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

1-óxido de 5-((5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina (E99)

- 30 A una solución de 1-óxido de (*S*)-5-((5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina, 2 hidrocloreto (**D96**, 280 mg) en DMF (10 ml) se añadieron HATU (333 mg), DIPEA (0,612 ml) y ácido (*R*)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (102 mg) a 25 °C, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con

agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): $C_{25}H_{30}ClFN_4O_4$ requiere 505; encontrado 505 $[M+H]^+$.

Datos biológicos

- 5 Como se ha expuesto antes, los compuestos según la fórmula I son moduladores del ROR γ , y son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el ROR γ . Las actividades biológicas de los compuestos según la fórmula I se pueden determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un modulador de ROR γ , así como tejido y modelos in vivo.

Ensayo de transferencia de energía de fluorescencia (FRET)

- 10 Los ensayos se llevaron a cabo en un tampón de ensayo que consistía en NaF 50 mM, ácido 3-(*N*-morfolino)propanosulfónico 50 mM, pH 7,5, 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-propanosulfonato 50 μ M, albúmina de suero bovino 0,1 mg/ml, y diotritol 10 mM en placas de 384 pocillos (Greiner 784076, Longwood, FL). El volumen total era 10 μ l/pocillo. La solución de SRC1 marcada con europio se preparó añadiendo una cantidad adecuada de SRC biotinilado y estreptavidina marcada con europio (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, MA) en tampón de ensayo, con concentraciones finales de 27 y 3,3 nM, respectivamente. La solución de LBD-marcado con alofococianina (APC) se preparó añadiendo una cantidad adecuada de ROR γ -LBD biotinilado y estreptavidina marcada con APC (CR130-100; PerkinElmer Life and Analytical Sciences) con una concentración final de 33 nM cada uno. Después de 15 min de incubación a temperatura ambiente, se añadió un exceso de 20 veces de biotina para bloquear el resto de la estreptavidina libre que quedara. Después se mezclaron volúmenes iguales de SRC marcado con europio y ROR γ -LBD marcado con APC, con el agonista subrogado *N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-*N*-((2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)bencenosulfonamida 0,2 μ M (Zhang, W., et al., *Mol. Pharmacol.* 2012, 82, 583-590) y se dispensaron en placas de ensayo de 384 pocillos con un volumen de 10 μ l/pocillo. Las placas de ensayo de 384 pocillos tenían 100 nl de compuesto de ensayo en DMSO predispensados en cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 h a temperatura ambiente y después se leyeron en ViewLux (PerkinElmer Life and Analytical Sciences) en el modo LANCE configurado para marcadores de europio-APC. Los datos se recogieron y analizaron por Activitybase.

Ensayo de transferencia de energía de fluorescencia doble (FRET)

- 30 Este ensayo se basa en el conocimiento de que los receptores nucleares interaccionan con cofactores (factores de transcripción) de una forma dependiente del ligando. El ROR γ es un receptor nuclear típico en cuanto que tiene un dominio AF2 en el dominio de unión al ligando (LBD) que interacciona con coactivadores. Los sitios de interacción se han cartografiado en los motivos LXXLL en las secuencias del coactivador SRC1(2). Secuencias de péptidos cortas que contienen el motivo LXXLL imitan el comportamiento del coactivador de longitud completa.

- 35 El ensayo mide la interacción mediada por ligando del péptido coactivador con el dominio de unión al ligando de ROR γ (ROR γ -LBD) purificado expresado en bacterias, para evaluar indirectamente la unión al ligando. El ROR γ tiene un nivel basal de interacción con el coactivador SRC1(2) en la ausencia de ligando, por lo tanto se pueden encontrar ligandos que inhiben o potencian la interacción de ROR γ /SRC1(2).

Materiales

Generación del plásmido de expresión bacteriana de ROR γ -LBD

- 40 Se expresó el dominio de unión al ligando de ROR γ (ROR γ -LBD) humano en la cepa de *E. coli* BL21(DE3) como una proteína de fusión marcada con polihistidina amino-terminal. El ADN que codifica esta proteína recombinante se subclonó en un vector de expresión pET21a modificado (Novagen). Se fusionó un marcador de polihistidina modificado (MKKHHHHHLLVPRGS) en el marco con los restos 263-518 de la secuencia de ROR γ humana.

Purificación de proteína

- 45 Se resuspendieron aproximadamente 50 g de sedimento celular de *E. coli* en 300 ml de tampón de lisis (imidazol 30 mM a pH 7,0 y NaCl 150 mM). Las células se lisaron por ultrasonidos y los desechos celulares se separaron por centrifugación durante 30 min a 20.000 g a 4°C. El líquido sobrenadante aclarado se filtró a través de un filtro de membrana de acetato de celulosa 0,45 μ m. El lisado clarificado se cargó en una columna (XK-26) empaquetada con resina quelante de níquel ProBond (Invitrogen), previamente equilibrada con imidazol 30 mM a pH 7,0 y NaCl 150 mM. Después de lavar hasta la absorbancia base con el tampón de equilibrado, la columna se desarrolló con un gradiente de imidazol de 30 a 500 mM a pH 7,0. Se juntaron las fracciones de columna que contenían la proteína ROR γ -LBD y se concentraron hasta un volumen de 5 ml. La proteína concentrada se cargó en una columna Superdex 200 previamente equilibrada con Tris-Cl 20 mM a pH 7,2 y NaCl 200 mM. Se juntaron las fracciones que contenían la proteína ROR γ -LBD deseada.

Biotinilación de proteínas

El ROR γ -LBD purificado se intercambió en tampón por diálisis exhaustiva [3 cambios de al menos 20 volúmenes (>8000x)] contra PBS [Fosfato-Na 100 mM, pH 8 y NaCl 150 mM]. La concentración de ROR γ -LBD era aproximadamente 30 μ M en PBS. Se añadió un exceso molar de 5 veces de NHS-LC-Biotina (Pierce) en un volumen mínimo de PBS. Esta solución se incubó con mezcla con cuidado ocasional durante 60 min a t.a. El ROR γ -LBD modificado se dializó contra 2 cambios de tampón - TBS a pH 8,0 que contenía DTT 5 mM, EDTA 2 mM y sacarosa al 2% - cada uno al menos 20 veces el volumen. La proteína modificada se distribuyó en partes alícuotas, se congeló en hielo seco y se almacenó a -80°C. El ROR γ -LBD biotinilado se sometió a análisis espectrométrico de masas para poner de manifiesto la extensión de la modificación por el reactivo de biotinilación. En general, aproximadamente 95% de la proteína tenía al menos un solo sitio de biotinilación y la extensión total de la biotinilación seguía una distribución normal de sitios múltiples clasificados de 1 a 5. Se generó un péptido biotinilado que correspondía a los aminoácidos 676 a 700 (CPSSHSSLTERHKILHRLLEQEGSPS) del coactivador del receptor de esteroides SRC1(2) usando un método similar.

Ensayo

Preparación del péptido de SRC1(2) marcado con europio: se preparó solución de SRC1(2) biotinilado, añadiendo una cantidad adecuada de SRC1(2) biotinilado de la solución madre 100 μ M a un tampón que contenía 10 mM de DTT recién añadido a partir de sólido para dar una concentración final de 40 nM. Después, se añadió una cantidad adecuada de estreptavidina marcada con europio a la solución de SRC1(2) biotinilado en un tubo, para dar una concentración final 10 mM. El tubo se invirtió con cuidado y se incubó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió un exceso de biotina de 20 veces de la solución madre 10 mM y el tubo se invirtió con cuidado y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente.

Preparación de ROR γ -LBD marcado con APC: la solución de ROR γ -LBD biotinilado se preparó añadiendo una cantidad adecuada de ROR γ -LBD biotinilado de la solución madre a un tampón que contenía 10 mM de DTT recién añadido a partir de sólido para dar una concentración final de 40 nM. Después se añadió una cantidad adecuada de estreptavidina marcada con APC a la solución de ROR γ -LBD biotinilado en un tubo para dar una concentración final de 20 nM. El tubo se invirtió con cuidado y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió un exceso de biotina de 20 veces de la solución madre 10 mM y el tubo se invirtió con cuidado y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente.

Se mezclaron juntos con cuidado volúmenes iguales del péptido de SRC1(2) marcado con europio y el ROR γ -LBD marcado con APC descritos antes, para dar ROR γ -LBD 20 nM, APC-estreptavidina 10 nM, SRC1(2) 20 nM y europio-estreptavidina 5 nM. La mezcla de reacción se incubó durante 5 minutos. Usando una unidad apiladora Thermo Combi Multidrop 384, se añadieron 25 μ l de las mezclas de reacción por pocillo a las placas de ensayo de 384 pocillos que contenía 1 μ l de compuesto de ensayo por pocillo en DMSO al 100%. Las placas se incubaron durante 1 h y después se leyeron en ViewLux en modo Lance para EU/APC.

Ensayo de luciferasa en células Jurkat

Se sabe que el ROR γ se une a un elemento potenciador de CNS (secuencias no codificantes conservadas) en el promotor de IL17. En este ensayo, se evalúa indirectamente la actividad de ROR γ usando una construcción indicadora de luciferasa que contiene el promotor de IL17 humana que tiene un elemento potenciador de CNS específico de ROR γ . La inhibición de la actividad de ROR γ por un compuesto dará como resultado una disminución de la actividad de luciferasa de células Jurkat transfectadas con la construcción indicadora.

Materiales

Línea celular Jurkat

Para el plásmido indicador de luciferasa, se amplificó por PCR el promotor de IL17 humana de 3 Kb que contenía el elemento potenciador de CNS específico de ROR γ a partir del ADN genómico humano y se clonó en un plásmido indicador pGL4-Luc2/hygro secuencialmente como fragmentos XhoI-HindIII (1,1 Kb) y KpnI-XhoI (1,9 Kb). Para el fragmento de 1,1 Kb, se usó la PCR para amplificar la región de promotor proximal de IL17 humana a partir del ADN genómico de células 293T usando cebadores como sigue: cebador directo, 5'-CTCGAGTAGAGCAGGACAGGGAGGAA-3' (el sitio XhoI está subrayado) y cebador inverso, 5'-AAGCTTGGATGGATGAGTTTGTGCCT-3' (el sitio HindIII está subrayado). Las bandas de ADN de 1,1 kb se cortaron, purificaron y se insertaron en el vector pMD19-T Simple Vector (Takara). Después de confirmación por secuenciación del ADN, el ADN de 1,1 kb se digirió con XhoI y HindIII y se insertó en sitios XhoI/HindIII de pGL4,31[luc2P/GAL4UAS/Hygro] (Promega) para generar la construcción indicadora pIL17-1kb-luc. Para el fragmento de 1,9 Kb, se usó la PCR para amplificar la región de promotor de IL17 humana a partir del ADN genómico usando los siguientes cebadores: cebador directo, 5'-GGTACCTGCCCTGCTCTATCCTGAGT-3' (el sitio KpnI está subrayado) y cebador inverso, 5'-CTCGAGTGGTGAGTGCTGAGAGATGG-3' (el sitio XhoI está subrayado). Las bandas de ADN resultante de 1,9 kb DNA se cortaron, se purificaron del gel y se clonaron en un vector pMD19-T Simple Vector (Takara). El análisis de secuenciación de ADN puso de manifiesto que había tres

mutaciones puntuales, ninguna de las cuales afectaba a la unión a ROR γ . El fragmento de ADN de 1,9 kb se liberó por digestión doble con KpnI y XhoI y se insertó en pIL17-1kb-luc para generar el plásmido indicador de luciferasa "pIL17-3kb-CNS-luc." Para expresar en exceso ROR γ t, el ADNc de longitud completa de ROR γ t humano idéntico a la secuencia publicada NM_001001523 se clonó en pcDNA3.1 en los sitios de clonación KpnI-NotI para generar el plásmido de exceso de expresión de ROR γ t "CDNA3,1DhROR γ 49-8".

El plásmido indicador de luciferasa y el plásmido de exceso de expresión de ROR γ t se transfectaron a una línea de células Jurkat y se identificó un clon estable. El clon estable se desarrolló en FBS dializado al 10% en RPMI (1640) con geneticina 800 ug/ml e higromicina 400 ug/ml.

Ensayo

Los compuestos se disolvieron en DMSO en tres concentraciones, 10 mM, 400 uM y 16 uM, y se dispensaron en placas de ensayo de 384 pocillos con 40 nl, 12,5 nl, 5 nl, respectivamente. El volumen se ajustó con DMSO puro para dar un volumen uniforme final de 40 nl de células Jurkat descrito antes, se contaron y centrifugaron. El medio de crecimiento se descartó y las células se volvieron a suspender con medio de ensayo (RPMI exento de rojo fenol) con 1E-6/ml. Las células se añadieron a cada uno de los compuestos en las placas de ensayo. Las células estaban tratadas o no tratadas con microperlas CD3 (Miltenyi Biotec) con 1 ul de perlas por 500.000 células. Las células se cultivaron durante la noche y se llevó a cabo el ensayo de luciferasa (Promega). Los datos se recogieron mediante ViewLux (usando el ajuste greiner 384 de luciferasa).

Ensayo de diferenciación de linfocitos Th17

ELISA

Se purificaron células de ratón CD4⁺ usando el kit CD4⁺ T Cell Isolation II de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Se recubrieron previamente placas de 96 pocillos con anticuerpo anti-mCD3. Se usaron pocillos no recubiertos como control. Se resuspendieron células CD4⁺ en medio completo RPMI 1640 y se añadieron a las placas de 96 pocillos. Después se añadieron a los pocillos cóctel de citoquinas y el compuesto. Los anticuerpos y citoquinas (todos de R&D Systems) usados en el ensayo se seleccionaron de los siguientes: anti-mCD3; anti-mCD28; anti-mIFN γ ; anti-mIL4; mIL-6; mIL-23; mIL-1 β ; hTGF- β 1. El cultivo se incubó a 37°C durante 3 días y los líquidos sobrenadantes se recogieron para el ensayo ELISA. Los ensayos ELISA de IL-17 se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D Systems). Los resultados se analizaron usando el programa de ordenador Prism con regresión no lineal para determinar la pCI₅₀.

Tinción intracelular

El cultivo de diferenciación de Th17 descrito antes se mantuvo durante 5 días y las células se analizaron por tinción intracelular de IL-17 y IFN- γ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BD Biosciences).

Datos de ensayo

Los datos descritos a continuación representan un valor medio de pCI₅₀ de múltiples resultados de ensayo si el ensayo se llevó a cabo más de una vez. Se entiende que los datos ilustrados a continuación pueden tener una variación razonable dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos usados por la persona que realiza el ensayo.

Todos los compuestos de ejemplo excepto los ejemplos 97-99 se ensayaron en el ensayo FRET descrito antes. Se encontró que todos los compuestos ensayados tenían una pIC₅₀ entre 5 y 8. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 57 y 91 demostraron valores de pIC₅₀ de aproximadamente 6,9 y 6,6 respectivamente.

Todos los compuestos de ejemplo excepto los ejemplos 14, 18, 45, 46, 53, 66, 74, 75, 81, 82, 93, 97 y 98 se ensayaron en el ensayo FRET doble descrito antes. Se encontró que todos los compuestos ensayados tenían una pIC₅₀ entre 5 y 8. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 57 y 91 demostraron valores de pIC₅₀ de aproximadamente 6,7 y 6,1 respectivamente.

Todos los compuestos de ejemplo excepto los ejemplos 2-6, 10, 15, 16, 20, 21, 28, 29, 34, 35, 38, 39, 44-55, 63, 64, 68-72, 75-79, 81-84, 87, 89 y 95-99 se ensayaron en el ensayo de luciferasa de células Jurkat descrito antes. Se encontró que todos los compuestos ensayados tenían una pIC₅₀ entre 5 y 9. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 57 y 91 demostraron valores de pIC₅₀ de aproximadamente 7,6 y 7,9 respectivamente.

Todos los compuestos de ejemplo excepto los ejemplos 20, 21, 38, 39, 48-51, 54, 55, 61-64, 66, 67, 77, 79, 81, 82 y 95-99 se ensayaron en el ensayo de diferenciación de linfocitos Th17 descrito antes. Se encontró que todos los compuestos ensayados tenían una pIC₅₀ entre 6 y 9. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 57 y 91 demostraron valores de pIC₅₀ de aproximadamente 7,09 y 7,76 respectivamente.

Estudios de EAE

La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es un modelo animal de esclerosis múltiple. La capacidad de un

compuesto de ensayo para mejorar la EAE se puede medir en los estudios de EAE. Ratones no modificados genéticamente de la cepa C57BL/6 (B6) se mantienen en condiciones exentas de patógenos. Se induce EAE mediante inyecciones intravenosas de 100 ng de toxina pertussis (List Biological Laboratories) e inmunización subcutánea con una emulsión compuesta del péptido MOG₃₅₋₅₅ (300 µg/ratón) en PBS y un volumen igual de adyuvante completo de Freund que contenía 5 mg/ml de Mycobacterium tuberculosis H37Ra inactivada por calor (Difco Laboratories) el día 0, seguido de otras inyecciones intravenosas de 100 ng de toxina pertussis el día 2 como se ha descrito previamente (Wang et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116: 2434-2441). Para el tratamiento de la EAE, se administra cada compuesto o vehículo PBS por vía oral desde el día 0 en diferentes dosis seleccionadas de 3, 10, 30 y 100 mg/kg dos veces al día. Se puntúa en los ratones la gravedad de la enfermedad diariamente usando el sistema de puntuación de la EAE (Wang et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116: 2434-2441): 0, no hay signos evidentes de enfermedad; 1, cola flácida o debilidad de las extremidades posteriores, pero no ambas; 2, cola flácida y paraparesia (debilidad, parálisis incompleta de una o las dos extremidades posteriores); 3, paraplejía (parálisis total de las dos extremidades posteriores); 4, paraplejía con debilidad o parálisis de las extremidades anteriores; y 5, estado moribundo o muerte. Los datos de puntuaciones clínicas se pueden expresar como \pm E.E.M.

15 Estudios percutáneos in vitro

El estudio percutáneo in vitro se dirige a predecir el nivel de penetración percutánea obtenido para un compuesto en una formulación tópica para la psoriasis. Este ensayo acoplado con la potencia intrínseca del compuesto, se usan para predecir la probabilidad de éxito de un compuesto para cumplir con el objetivo. Cuanto mayor es la relación de penetración percutánea a potencia intrínseca, mayor es la relación de la concentración local en la piel a la potencia intrínseca, y por lo tanto, mayor es la posibilidad de que el compuesto cumpla con el objetivo en una formulación tópica.

Los compuestos se pueden fabricar en una crema acuosa modificada a pH=6.

Composición de crema acuosa

Ingredientes	% p/p
Alcohol cetosteárico	7,2
Cetomacrogol 1000	1,8
Vaselina filante	15,0
Vaselina líquida	6,0
Agua	57,0
Na ₂ HPO ₄	0,6
Ácido cítrico	0,2
Propilenglicol	10,0
Metilparabeno	0,1
Cafeína	0,1
API nº1	1,0
API nº2	1,0
API nº3	1,0

25 El estudio se puede llevar a cabo con piel humana abdominal con dermatomas procedente de tres donantes de piel, usando celdas de difusión de Franz de 2cm². El fluido receptor consistía en albúmina de suero bovino (4% en p/v) en azida sódica al 0,1% en p/v en solución salina tamponada con fosfato y se puede calentar a 37°C con el fin de obtener 32°C en la superficie de la piel. La formulación en crema se puede aplicar en el lado dador con una dosis de 10 mg, es decir 5 mg/cm². Las muestras se pueden tomar en siguientes tiempos de medición: t=0, 3, 6, 9 y 24 h. Las muestras receptoras se pueden ensayar usando un método basado en la precipitación de proteína con acetonitrilo, seguido de análisis por LC/MS/MS. El flujo percutáneo (en ng/cm²/h) se puede determinar usando el API individual (en una composición múltiple) que ha permeado en el compartimento receptor a lo largo de 24 h por cm².

Inflamación de la piel inducida por imiquimod

35 Imiquimod es un agente inmunomodificador que activa potencialmente receptores de tipo Toll específicos (p. ej., TLR7) e induce irritación/inflamación de la piel que requiere el eje IL23R/ROR γ /IL17 del sistema inmunitario (van der Fits et al, (2009) *J Immunol*; 182:5836-5845; Gray et al, (2013) *Nature Immunol*; Jun;14(6):584-92). El modelo de inflamación de la piel inducida por imiquimod se puede usar para evaluar la capacidad de un inhibidor de ROR γ para reducir la inflamación dirigida por Th17 en ratones. Para el modelo de inflamación de la piel de solo la oreja, en el que se mide el espesor de la oreja con calibres de ingeniería digitales (Mitutoyo PK-0505), se pueden obtener

ratones hembra no modificados genéticamente C57BL/6NTac de Taconic (Hudson, NY) de 8 a 12 semanas de edad y administrar una dosis tópica diaria de 10 mg de crema de imiquimod disponible en el comercio (5%) (Aldara; Medicis) distribuida sobre ambas orejas aproximadamente a las 11:00h durante hasta 4 días consecutivos. Alternativamente, se distribuyen 72 mg de Aldara sobre ambas orejas y la piel del lomo afeitada/depilada aproximadamente a las 11:00h durante 3 días consecutivos para examinar la expresión génica dependiente de ROR γ (ARN aislado de ambas orejas usando Qiazol seguido de limpieza con el protocolo de RNeasy (Qiagen, Germantown, MD); conjuntos de sonda Taqman/cebador para B2M (Mm00437762_m1), IL-17A (Mm00439619_m1), IL-17F (Mm00521423_m1), o IL-22 (Mm00444241_m1) (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) y expresión de proteína IL-17A estimulada ex vivo (anti-CD3 (2 μ g/ml, clon eBio500A2, eBioscience, San Diego, CA), anti-CD28 (1 μ g/ml, clon 37,51, BD Bioscience, San Jose, CA), IL-1 β recombinante de ratón (20 ng/ml, R&D Systems, Minneapolis, MN), e IL-23 recombinante de ratón (20 ng/ml, R&D Systems, Minneapolis, MN) de la sangre entera (Meso Scale Discovery, Rockville, MD). Para el tratamiento de la inflamación de la piel en estos modelos, cada compuesto o vehículo (metilcelulosa en agua, al 1% en p/v, Sigma Aldrich, St. Louis, MO) se administra por alimentación oral por sonda a las 08:00h y 16:00h diariamente con diferentes dosis seleccionadas de 1, 3, 10, y 30 mg/kg.

Cultivos de linfocitos T CD4+ de sangre periférica humana y análisis de citoquinas

Las muestras biológicas humanas son linfocitos T CD4+ crioconservados que se pueden adquirir en AICells, LLC y/o Stemcell Technologies, Inc. Los linfocitos T CD4+ son diferenciados al subtipo Th17 mediante cultivo durante 5 días en placas de cultivo tisular recubiertas con anticuerpo anti-CD3 (2 μ g/ml) en medio Dulbecco modificado por Iscove (IMDM) que contenía HI-FBS al 10%, 2-mercaptoetanol 55 μ M y anticuerpo soluble anti-CD28 (3 μ g/ml) en presencia de un cóctel de diferenciación a Th17, que incluía IL-1 β (10 ng/ml), IL-6 (30 ng/ml), TGF β (0,5 ng/ml), IL-21 (10 ng/ml), IL-23 (10 ng/ml), anticuerpos anti-IFN γ (10 μ g/ml) y anti-IL-4 (10 μ g/ml). Para examinar los efectos de los compuestos en la polarización a Th17, células CD4+ recién descongeladas en IMDM complementado con todos los constituyentes del cóctel de polarización para Th17 (antes) se siembran con baja densidad (20.000 células/pocillo) directamente en placas de 96 pocillos de fondo redondo recubiertos con anticuerpo anti-CD3 que ya contenían los compuestos diluidos de forma seriada. Las células se incuban sin alterar durante 5 días a 37°C. Inmediatamente después de cultivo, se analiza en el líquido sobrenadante las proteínas IL-17A e IL-22 secretadas por ensayos de citoquinas electroquimioluminiscentes MSD (Mesoscale Discovery) y ELISA (ensayo de cuantiquina, R&D Systems), respectivamente. El o los tratamientos con compuestos se pueden realizar por triplicado.

Métodos de uso

Los compuestos de fórmula I son moduladores de ROR γ y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el ROR γ , en particular enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias de la invención incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjogren, neuritis óptica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, diabetes de tipo I, neuromielitis óptica, miastenia gravis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, artritis psoriásica, enfermedad de Graves y la alergia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias mediadas por ROR γ .

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

En un aspecto adicional, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria mediada por el ROR γ .

En un aspecto adicional más, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En un aspecto adicional más, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

Como se usa en la presente memoria, "tratar" en referencia a una afección significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la

cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o (4) ralentizar el avance de la afección o uno o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

5 Como se ha indicado antes, el “tratamiento” de una afección incluye la prevención de la afección. El experto en la técnica apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, “prevención” se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o retrasar el inicio de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada de administración, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a rutas de administración distintas de la entérica, transdérmica o por inhalación, y típicamente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones humanos sea inhalado por
15 la boca o por las vías nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como la administración intraocular, ótica, intravaginal e intranasal.

Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de administración en el que se administran una serie de dosis a diferentes intervalos de tiempo durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar 1, 2, 3 o 4 veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se logra
20 el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de administración adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, distribución y semivida, que las puede determinar el experto en la técnica. Además, los regímenes de administración adecuados, incluyendo la duración durante la que se administran dichos regímenes, para un compuesto de la invención, depende de la afección que se está tratando, la gravedad de la
25 afección que se está tratando, la edad y estado físico del individuo que se está tratando, el historial médico del individuo que se va a tratar, la naturaleza de terapia simultánea, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Dichos expertos en la técnica entenderán además que los regímenes de administración adecuados pueden requerir el ajuste dado una respuesta individual al régimen de administración o a lo largo del tiempo al cambiar las necesidades individuales.

30 Las administraciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular. Las administraciones diarias típicas para la administración oral están en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg. Las administraciones diarias típicas para la administración tópica están en el intervalo de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en p/p (porcentaje en peso), y preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en p/p.

35 Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como profármacos. Como se usa en la presente memoria, un “profármaco” de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un individuo, finalmente libera el compuesto de la invención in vivo. La administración de un compuesto de la invención como un profármaco puede permitir al experto en la técnica hacer uno o más de lo siguiente: (a) modificar el inicio del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo;
40 (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar o superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son escindidas química o enzimáticamente in vivo. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas para los expertos en la técnica.

45 **Composiciones**

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un individuo. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma a granel en donde se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención, y después dársela al individuo tal como con polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma farmacéutica unitaria en donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma farmacéutica unitaria, las composiciones
55 farmacéuticas de la invención típicamente contienen de 0,1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la

invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de modo que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un individuo, y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, de pureza suficientemente alta para hacerlo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente se formularán en una forma farmacéutica adaptada para la administración al individuo por la ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas farmacéuticas incluyen las adaptadas para (1) la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) la administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones, y polvos para reconstituir; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden seleccionar para una función particular en la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar el llevar o transportar el compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al individuo, de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para potenciar la observancia.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes de sabor, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes de tamponamiento. El experto en la técnica apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de cuánto excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

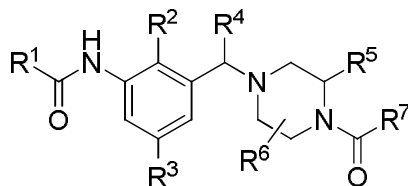
Los expertos en la técnica tienen el conocimiento y la experiencia que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades adecuadas para usar en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la técnica, que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos para los expertos en la técnica. Algunos de los métodos usados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se dirige a una forma farmacéutica oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma farmacéutica oral sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (p. ej., celulosa microcristalina). La forma farmacéutica sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa, ácido alginico, y carboximetilcelulosa sódica. Las formas farmacéuticas orales sólidas pueden comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

5 en la que:

R¹ es:

10 - heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con i) alquilo C₁-C₅ opcionalmente sustituido con CF₃ o CN, ii) CH₂F; o iii) uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, metoxi y CN; en donde dicho heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo, o N-óxidos de los mismos; o

- fenilo sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: CN, halo y metilo;

15 R² es alquilo C₁-C₃;

R³ es halo;

R⁴ es H;

R⁵ es alquilo C₁-C₃;

R⁶ es H o metilo; y

20 R⁷ es tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, en donde dicho tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido con metilo.

2. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo sustituido con CN.

3. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo sustituido con CN y F.

25 4. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicación 1, en donde R¹ es piridinilo sustituido con i) metilo y F; ii) metilo y Cl; iii) metilo y CN; o iv) CN y F.

5. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicación 1, en donde R¹ es piridinilo sustituido con i) metilo y F.

6. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 5, en donde R² es metilo.

7. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 6, en donde R³ es Cl.

8. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁵ es metilo.

30 9. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁶ es H.

10. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁷ es tetrahidrofuranilo.

11. El compuesto o sal según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁷ es tetrahidropiranilo.

12. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

35 N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-fluorobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-5-

fluorobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

5 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-cianobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-ciano-4-fluorobenzamida;

10 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

15 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

20 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida; y

25 5-cloro-*N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5,6-dimetilnicotinamida;

30 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida;

35 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*S*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-metoxi-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

40 *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*S*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;

N-(5-cloro-2-metil-3-(((*R*)-3-metil-4-((*R*)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida; y

1-óxido de 5-((5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)carbamoil)-3-fluoro-2-metilpiridina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 14. El compuesto según la reivindicación 1, que es la *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto según la reivindicación 1, que es la *N*-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

15 19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

20. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

20 21. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.