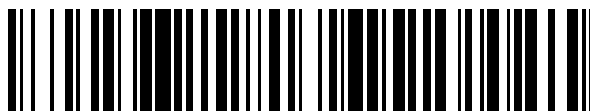


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 680**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2014 PCT/IB2014/061012**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177982**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014 E 14727619 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2991980**

54 Título: **Potenciador de inhibidores del homólogo de Zeste 2**

30 Prioridad:

30.04.2013 US 201361817436 P
02.07.2013 US 201361842038 P
21.11.2013 US 201361907024 P
06.02.2014 US 201461936460 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB**

72 Inventor/es:

**BLACKLEDGE, JR., CHARLES WILLIAM;
BURGESS, JOELLE LORRAINE;
JOHNSON, NEIL W.;
KASPAREC, JIRI;
KNIGHT, STEVEN DAVID;
LAFRANCE III, LOUIS V.;
LUENGO, JUAN I.;
MILLER, WILLIAM HENRY;
NEWLANDER, KENNETH ALLEN;
ROMERIL, STUART PAUL;
SCHULZ, MARK;
SU, DAI-SHI y
TIAN, XINRONG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 717 680 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

Potenciador de inhibidores del homólogo de Zeste 2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben el potenciador del homólogo de Zeste 2 (EZH2) y por lo tanto son útiles para inhibir la proliferación y/o inducir la apoptosis en células cancerosas.

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, diferenciación, y supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en el cáncer, e incluyen cambios globales en la metilación del ADN y/o de histonas, desregulación de ARN no codificantes y remodelación del nucleosoma, llevando a una activación aberrante o inactivación de oncogenes, supresores tumorales y rutas de señalización. Sin embargo, a diferencia de mutaciones genéticas, que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos pueden invertirse a través de la inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se sabe que varias metilasas implicadas en la metilación de histonas o del ADN están desreguladas en el cáncer. Por tanto, inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

15 EZH2 (gen EZH2 humano: Cardoso, C, y col.; European J of Human Genetics, Vol. 8, N.º 3 páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polycomb 2 (PRC2) que funciona para silenciar genes diana mediante la trimetilación de lisina 27 de histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas histonas principales implicadas en la estructura de la cromatina en células eucariotas. Con un dominio globular principal y una parte N-terminal larga, las Histonas están implicadas con la estructura de los nucleosomas, una estructura de "cuentas de un collar". Las proteínas histonas están altamente modificadas de manera postraducciona, sin embargo, la Histona H3 es la más modificada de las cinco histonas. El término "Histona H3" solo es intencionadamente ambiguo por que no distingue entre variantes de secuencia o estado de modificación. La Histona H3 es una proteína importante en el campo emergente de la epigenética, en el que se cree que sus variantes de secuencia y estados de modificación variables desempeñan un papel en la dinámica y regulación a largo plazo de los genes.

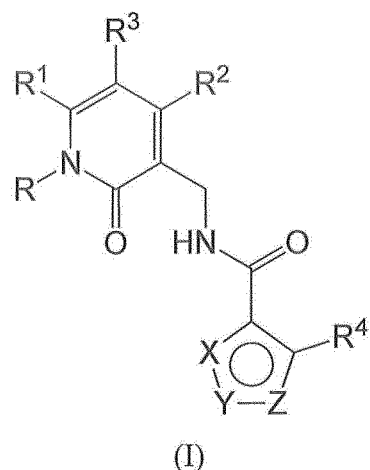
20 Se ha observado un aumento en la expresión de EZH2 en numerosos tumores sólidos incluyendo los de próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello y se correlaciona con la agresividad del cáncer, metástasis y malos resultados (Varambally y col., 2002; Kleer y col., 2003; Breuer y col., 2004; Bachmann y col., 2005; Weikert y col., 2005; Sudo y col., 2005; Bachmann y col., 2006). Por ejemplo, existe un riesgo mayor de recurrencia después de prostatectomía en tumores que expresan altos niveles de EZH2, aumento de metástasis, supervivencia sin enfermedad más corta y aumento de muerte en pacientes con cáncer de mama, con niveles de EZH2 altos (Varambally y col., 2002; Kleer y col., 2003). Más recientemente, mutaciones inactivantes en UTX (repeticiones de tetra-tricopéptidos ubicuamente transcritos X), una H3K27 demetilasa que funciona en oposición a EZH2, se han identificado en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (incluyendo tumores renales, glioblastoma, esofágicos, de mama, de colon, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, de vejiga, mieloma múltiple, y leucemia mieloide crónica), y niveles de UTX bajos se correlacionan con baja supervivencia en cáncer de mama, lo que sugiere que la pérdida de la función de UTX conduce a un aumento de H3K27me3 y a la represión de genes diana (Wang y col., 2010). Conjuntamente, estos datos sugieren que el aumento de los niveles de H3K27me3 contribuye a la agresividad del cáncer en muchos tipos de tumor y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar un beneficio terapéutico.

25 Numerosos estudios han notificado que la desactivación directa de EZH2 por medio de ARNip o ARNhp o pérdida indirecta de EZH2 por medio del tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa 3-deazaneplanocina A (DZNep) disminuye la proliferación e invasión de líneas de células cancerosas *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo* (Gonzalez y col., 2008, GBM 2009). Aunque el mecanismo preciso por el que la actividad aberrante de EZH2 conduce a la progresión del cáncer es desconocido, muchos genes diana de EZH2 son supresores tumorales, lo que sugiere que la pérdida de función supresora tumoral es un mecanismo clave. Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias promueve el crecimiento e invasión independientes del anclaje y requiere actividad catalítica de EZH2 (Kleer y col., 2003; Cao y col., 2008).

30 Por tanto, existe una fuerte evidencia para sugerir que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación e invasión celulares. Por consiguiente, compuestos que inhiben la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento del cáncer. El documento WO 2013/049770 desvela compuestos que son útiles como inhibidores de EZH2 para tratar el cáncer.

Sumario de la invención

55 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

X es S e Y es CR⁶; o

Y es S y X es CR⁶;

Z es CR⁶;

R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

R¹ y R² son cada uno independientemente alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o halo-alquilo (C₁-C₄);

R³ es hidrógeno;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, halógeno, halo-alquilo (C₁-C₃) e hidroxi-alquilo (C₁-C₃);

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₄-C₈), alqueno (C₂-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquil (C₁-C₂)-, cicloalquilo (C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil (C₁-C₂)-, heterocicloalquilo-, heteroarilo y -NR^aR^b, en la que dicho alquilo (C₄-C₈), alqueno (C₂-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquil (C₁-C₂)-, cicloalquilo (C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil (C₁-C₂)-, heterocicloalquilo-, heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈),

ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que dicho cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-; o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alqueno (C₂-C₈) tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5-8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -SO₂-alquilo (C₁-C₄), halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₄), fenilo, heteroarilo y ciano, en el que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi (C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-, alquilo heterocicloalquil (C₁-C₄)-, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), o heterocicloalquilo;

R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, arilalquil (C₁-C₄)-, heteroarilalquil (C₁-C₄)- o heteroarilo, en la que cualquiera de dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo (C₁-C₄), -CON(alquilo (C₁-C₄))₂, -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₄), o -SO₂N(alquilo (C₁-C₄))₂;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-, en la que dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema de anillo bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

en el que cualquiera de dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo,

isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, dihydrobenzoimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihydrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo;

y en el que cualquiera de dicho heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolínilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatíolanilo, 1,3-oxatíanilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepínilo, octahidro-1*H*-indolilo, hexahidro-1*H*-indolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, hexahidro-1*H*-isoindolilo, decahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azaespiro[4.5]decanilo, azaespiro[4.5]decenilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azaespiro[5.5]undecenilo, azabíciclo[3.2.1]octilo, azabíciclo[3.3.1]nonilo, azabíciclo[4.3.0]nonilo, oxabíciclo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiranilo y 1,5,9-triazaciclododecilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un procedimiento de inducción de apoptosis en células cancerosas de tumores sólidos; tratamiento de cánceres de tumor sólido.

Otro aspecto de la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2, tal como mediante inducción de apoptosis en células cancerosas.

También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades mediadas por EZH2. La invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad mediada por EZH2.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

En otro aspecto se proporcionan procedimientos de administración conjunta de los compuestos de la presente invención de Fórmula (I) con otros principios activos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que X es O, N, S, CR⁶ o NR⁷; Y es O, N, S, CR⁶ o NR⁷; en la que cuando X es O, S o NR⁷, Y es N o CR⁶; y cuando Y es O, S o NR⁷, X es N o CR⁶; y Z es CR⁵. En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que X es O, S o NR⁷; Y es N o CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que X es O o S; Y es N o CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que X es O o S; Y es CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que X es O o S; Y es N; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que X es S; Y es CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que Y es O, S o NR⁷; X es N o CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que Y es O o S; X es N o CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que Y es O o S; X es CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que Y es O o S; X es N; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que Y es S; X es CR⁶; y Z es CR⁵. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que Z es NR⁸; Y es N o CR⁶; y X es N o CR⁶.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R es hidrógeno o metilo. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R es metilo. En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-, halo-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₈)-alquil (C₁-C₄)-,

- alquil (C₁-C₄)-O(O)CNH-alquil (C₁-C₄)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil (C₁-C₄)-, arilo, arilalquil (C₁-C₄)-, heteroarilo y heteroaril-alquil (C₁-C₄)-, en la que cada cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo (C₁-C₄), ciano, alcoxi (C₁-C₄), -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, o -CO₂-alquilo (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-, halo-alquilo (C₁-C₄) e hidroxil-alquilo (C₁-C₄).
- En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R¹ y R² son cada uno independientemente alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o halo-alquilo (C₁-C₄).
- 10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, n-propilo, trifluorometilo o metoxi.
- En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄).
- En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R¹ es metilo.
- 15 En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R² es metilo.
- En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R¹ y R² son cada uno metilo.
- En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R³ es hidrógeno.
- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, halógeno, halo-alquilo (C₁-C₃) e hidroxil-alquilo (C₁-C₃). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁴ es alquilo (C₁-C₃) o halógeno. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁴ es metilo o cloro. En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en los que R⁴ es metilo.
- 25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₄-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), cicloalquiloxi (C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo, heteroarilo y -NR^aR^b, en la que dicho alquilo (C₄-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), cicloalquiloxi (C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi-, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, arilo o heteroarilo.
- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi (C₃-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₆)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo, -NH(cicloalquilo (C₃-C₆)), -N(alquil (C₁-C₃))(cicloalquilo (C₃-C₆)), -NH(heterocicloalquilo) y -N(alquil (C₁-C₃))(heterocicloalquilo), en la que cualquiera de dicho alcoxi (C₃-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₆)-, heterocicloalquiloxi-, heterocicloalquilo o cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, amino-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))NH-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))₂N-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo.
- 35 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi (C₃-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₆)- y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo.
- 40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ es cicloalquiloxi (C₃-C₆)- que está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, arilo o heteroarilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ es cicloalquiloxi (C₃-C₆)- que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, amino-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))NH-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))₂N-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo.
- 45 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ es heterocicloalquiloxi- que está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, arilo o heteroarilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁵ es heterocicloalquiloxi- que está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, arilo o heteroarilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de
- 50
- 55

Fórmula (I), en la que R^5 es heterocicloalquiloxi- que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, amino-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))NH-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))₂N-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi y tetrahidropirraniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo, en la que R^a es alquilo (C₁-C₄) o fenil-alquilo (C₁-C₂) y R^b es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b; R^a es azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidropirranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₄); y R^b es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b; R^a es azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o tetrahidropirranilo; y R^b es metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂; y R^b es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con -N(alquilo (C₁-C₂))₂; y R^b es metilo o etilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂; y R^b es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es -NR^aR^b; R^a es ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con -N(alquilo (C₁-C₂))₂; y R^b es metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₈) que está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que dicho cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-; o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alqueno (C₂-C₈) tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5-8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-; o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alqueno (C₂-C₄) tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5-6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido con ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo o dihidropirranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido con ciclohexilo, piperidinilo o tetrahidropirranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido con piperidinilo o

tetrahidropiraniolo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) conteniendo 2 sustituyentes que tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5-6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) conteniendo 2 sustituyentes que tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5-6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es alqueno (C₂-C₄) conteniendo 2 sustituyentes que tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de piperidinilo que está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es cicloalquil (C₃-C₈)alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que dicho cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es cicloalquil (C₃-C₈)alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es cicloalquil (C₃-C₈)alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, alquilo (C₁-C₃) o R^aR^bNalquil (C₁-C₃)-. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es cicloalquil (C₃-C₆)alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂, en la que dicho resto heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es cicloalquil (C₅-C₆)alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂, en la que dicho resto heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropiraniolo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es ciclohexilmetilo que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^5 es piperidin-1-ilmetilo que está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -SO₂-alquilo (C₁-C₄), halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄), fenilo, heteroarilo y ciano, en el que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi (C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-, alquilheterocicloalquil (C₁-C₄)-, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en el que dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-, alquilheterocicloalquil (C₁-C₄)-, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 es fenilo que está opcionalmente sustituido con -NR^aR^b o R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 es piridinilo que está opcionalmente sustituido con -NR^aR^b o R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 es hidrógeno o halógeno. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo. En una realización específica, la

presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno o cloro. En una realización más específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁶ es cloro. En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo y heteroarilo, en el que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi (C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-heterocicloalquil-, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo, en el que dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo está opcionalmente sustituido con alcoxi (C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-, alquilheterocicloalquil (C₁-C₄)-, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁷ es fenilo que está opcionalmente sustituido con -NR^aR^b o R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁷ es piridinilo que está opcionalmente sustituido con -NR^aR^b o R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₄-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en la que dicho alquilo (C₄-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, arilo o heteroarilo.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₄-C₆), cicloalquilo (C₄-C₆), heterocicloalquilo y fenilo, en la que dicho alquilo (C₄-C₆), cicloalquilo (C₄-C₆), heterocicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b o -SO₂NR^aR^b.

En una realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

35 R es hidrógeno o metilo;
X es O, S o NR⁷;
Y es N o CR⁶;
Z es CR⁵;
R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
R³ es hidrógeno;
R⁴ es metilo o cloro;
40 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi (C₃-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈)- y heterocicloalquilo (C₃-C₈)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo;
R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

50 R es hidrógeno o metilo;
X es O, S o NR⁷;
Y es N o CR⁶;
Z es CR⁵;
R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
R³ es hidrógeno;
R⁴ es metilo o cloro;
R⁵ es -NR^aR^b;
R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
55 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

- 5 R es hidrógeno o metilo;
 X es O, S o NR⁷;
 Y es N o CR⁶;
 Z es CR⁵;
 R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo o cloro;
 10 R⁵ es alquenoilo (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido con ciclohexilo, piperidinilo o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

- 20 R es hidrógeno o metilo;
 X es O, S o NR⁷;
 Y es N o CR⁶;
 Z es CR⁵;
 R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo o cloro;
 25 R⁵ es cicloalquil (C₅-C₆)-alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquil-alquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂, en la que dicho resto heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropirano;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

- 35 R es hidrógeno o metilo;
 X es N o CR⁶;
 Y es O, S o NR⁷;
 Z es CR⁵;
 R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo o cloro;
 40 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi (C₃-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈) y heterocicloalquiloxi-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo;
 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

- 50 R es hidrógeno o metilo;
 X es N o CR⁶;
 Y es O, S o NR⁷;
 Z es CR⁵;
 R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo o cloro;
 R⁵ es -NR^aR^b;
 55 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

- 5 R es hidrógeno o metilo;
 X es N o CR⁶;
 Y es O, S o NR⁷;
 Z es CR⁵;
 R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo o cloro;
 R⁵ es alqueno (C₂-C₄) que está opcionalmente sustituido con ciclohexilo, piperidinilo o tetrahidropirano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄) o -N(alquilo (C₁-C₄))₂;
 10 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

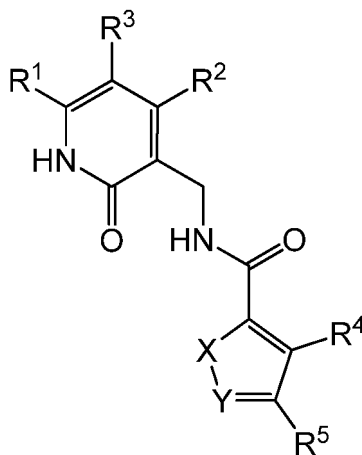
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 En otra realización particular, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que:

- R es hidrógeno o metilo;
 X es N o CR⁶;
 Y es O, S o NR⁷;
 Z es CR⁵;
 20 R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄);
 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es metilo o cloro;
 R⁵ es cicloalquil (C₅-C₆)-alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquil-alquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂, en la que dicho resto heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropirano;
 25 R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); y
 R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

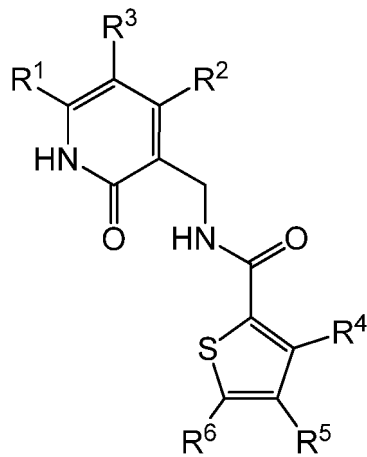
- 30 En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II):



(II)

- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es O, S o NR⁷; Y es N o CR⁶; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en la que X es O o S e Y es N o CR⁶. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en la que X es O o S e Y es CR⁶. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en la que X es O o S e Y es N. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), en la que X es S e Y es CR⁶.
- 35

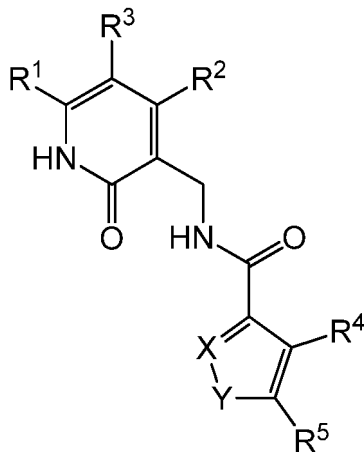
En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II)(a):



(II)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (III):



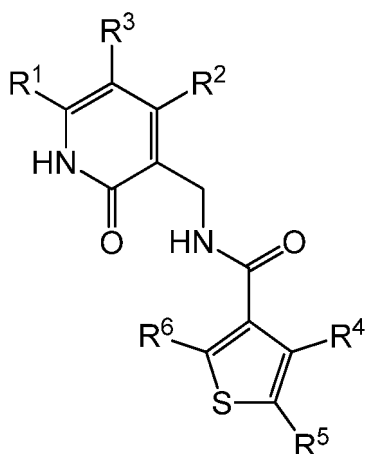
(III)

5

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Y es O, S o NR⁷; X es N o CR⁶; y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en la que Y es O o S y X es N o CR⁶. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en la que Y es O o S y X es CR⁶. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en la que Y es O o S y X es N. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), en la que Y es S y X es CR⁶.

10

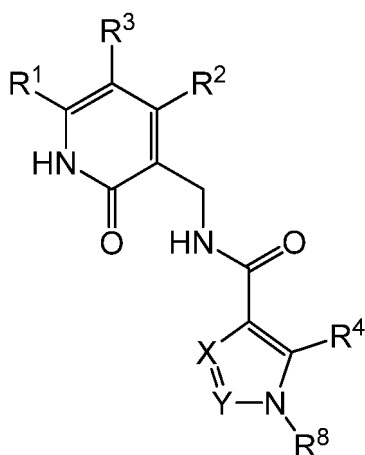
En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (III)(a):



(III)(a)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen de acuerdo con la Fórmula (I).

En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

5

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es N o CR⁶; Y es N o CR⁶; y R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y R⁸ se definen de acuerdo con la Fórmula (I). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en la que X es N e Y es CR⁶. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en la que X es CR⁶ e Y es N. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en la que X e Y son cada uno independientemente CR⁶. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV), en la que X e Y son cada uno N.

10

Compuestos específicos de la presente invención incluyen:

15

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-

20

carboxamida;
 5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;

25

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-

- 3-carboxamida;
 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 5 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofen-3-carboxamida;
N-[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;
 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
 10 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
 15 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 20 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;
 25 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 30 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofen-2-carboxamida;
 35 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
 (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida;
 40 ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo;
 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 45 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 50 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida;
 (*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 55 (*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 60 (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 65 (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-ilideno)propil)tiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofeno-3-carboxamida;
 2-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-
 metiltiofeno-3-carboxamida;
 5 2-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-
 metiltiofeno-3-carboxamida;
 2-bromo-5-(diethylamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-
 carboxamida;
 10 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-
 carboxamida;
 2-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-
 carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-
 1-il)tiofeno-3-carboxamida;
 15 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-
 2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-
 il)tiofeno-3-carboxamida;
 20 4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-
 2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-
 il)tiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-
 tetrahidropiridin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 25 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-
 (metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-
 (metilsulfonyl)piperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida;
 30 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofeno-
 3-carboxamida;
 (4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-
 carboxamida;
 35 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida;
 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofeno-3-
 carboxamida;
 40 (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
 (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-
 carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-
 carboxamida;
 45 (Z)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-
 metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-
 metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-
 metiltiofeno-3-carboxamida;
 50 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-
 metiltiofeno-3-carboxamida; y
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-
 pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;

55 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Normalmente, pero no en términos absolutos, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente
 aceptables. sales de los compuestos desvelados que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico
 pueden prepararse por cualquier procedimiento 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
 60 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 piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxi ácido, tal como ácido
 cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido
 benzoico o ácido cinnámico, 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, butina-1,4-dioatos, hexina-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 desvelados que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse haciendo reaccionar con una base adecuada. Una sal farmacéuticamente aceptable de este tipo se puede preparar con una base que da un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácido básico tal como lisina y arginina.

Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y se debería considerar que estas forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxálica o de trifluoroacetato, pese a no ser farmacéuticamente aceptables en sí mismas, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de los mismos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. De forma análoga, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula y estas se incluyen también dentro del ámbito de la presente invención. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento. El ámbito de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantiomérica/diastereoméricamente enriquecidas. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento.

La invención objeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula (I) y siguientes, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{31}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente isótopos tritados, es decir, ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), todos útiles en la obtención de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) y siguientes de la presente invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente de fácil obtención.

La invención también proporciona una composición farmacéutica (también denominada formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes (también denominados vehículos y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos (es decir, el paciente).

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función particular que pueden realizar en la composición. Por ejemplo, determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes.

Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación estables. Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de facilitar llevar o transportar el compuesto o los compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del organismo, a otro órgano, o parte del organismo.

5 Determinados excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad de potenciar el cumplimiento del paciente.

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

10

15

Los expertos poseen el conocimiento y la pericia en la materia para habilitarlos a seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles al experto que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de 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 y The Pharmaceutical Press).

20

Las composiciones farmacéuticas de la invención se prepararan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

25

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva tal que pueden administrarse múltiples formas de dosificación unitarias en un instante dado para conseguir la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como enuncia anteriormente en el presente documento, una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

30

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vías orales oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, al asociar el principio activo con el excipiente o excipientes.

35

Cuando están adaptadas para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención pueden incorporarse también en un caramelo, una oblea, y/o formulación de cinta lingual para la administración como una medicina "de disolución rápida".

40

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, inerte, farmacéuticamente aceptable y no tóxico tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Polvos o gránulos se prepararan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45

50

Cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, tal como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas conformadas de gelatina o no gelatinosas. Agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido pueden añadirse a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato sódico puede añadirse también para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando se ingiere la cápsula.

55

Además, si se desea o es necesario, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados pueden incorporarse también en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales

como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

- 5 Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante preparación de una mezclas de polvo, granulación o suspensión, adición de un lubricante y disgregante, y prensado para dar comprimidos. Una mezclas de polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y aliginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución tal como parafina, un acelerador de reabsorción tal como una sal
- 10 cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humectando un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de la máquina de comprimidos y el resultado son unos precomprimidos de forma imperfecta fraccionados en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir que se peguen a los
- 15 troqueles de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después dando comprimidos. El compuesto o sal de la presente invención puede combinarse también con un vehículo inerte fluido y comprimirse dando comprimidos directamente sin atravesar las etapas de granulación o precompresión. Pueden proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una cubierta de sellado de goma laca, un recubrimiento a azúcar, o material
- 20 polimérico, y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones diferentes.

Fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires pueden prepararse en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de principio activo. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa adecuadamente

25 aromatizada, mientras que los elixires se prepararan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones dispersando el compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes, tal como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

- 30 Cuando sea apropiado, las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera, o similares.

En la presente invención, se prefieren comprimidos y cápsulas para la administración de la composición farmacéutica.

- 35 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (o combinar) un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo con al menos un excipiente.

La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento en un mamífero, especialmente un ser humano. Los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación

40 celular. Estados patológicos que se pueden tratar mediante los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cáncer (descrito con más detalle más adelante), enfermedades autoinmunitarias, trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injerto, enfermedad intestinal inflamatoria, proliferación inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cirugía, angioplastia, y similares. Se aprecia que en algunos casos las células pueden no encontrarse en un estado de hiperproliferación o

45 hipoproliferación (estado anómalo) y requerir aún tratamiento. Por ejemplo, durante la cicatrización, las células pueden proliferar "normalmente", pero puede desearse una mejora de la proliferación. Por tanto, en una realización, la invención en el presente documento incluye la aplicación en células o individuos afectados o con afección inminente por uno cualquiera de estos trastornos o estados.

Las composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles

50 para el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores tales como de próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas del cuello uterino, carcinomas testiculares, etc. Estos son particularmente útiles en el tratamiento de tumores metastásicos o malignos. Más particularmente, cánceres que se pueden tratar mediante las composiciones y procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación, tipos de tumor tales como carcinomas y sarcomas astrocíticos, de mama, de cuello uterino, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello,

55 hepatocelulares, laríngeos, de pulmón, orales, de ovario, de próstata y tiroideos. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (de células escamosas, indiferenciado de células pequeñas, indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;

60 Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago

(carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); aparato urogenital: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Conducto biliar: carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocrondrroma (exostosis cartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiomas, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar), tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por tanto, el término "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones anteriormente identificadas, o una relacionada.

Los presentes compuestos pueden combinarse o administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que puedan potenciar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidados paliativos (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico. En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente anti-neoplásico. En otra realización más, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de EZH2 de esta divulgación no son, en y por sí mismos, activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser, o no, activa como una terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

La expresión "administración conjunta" y derivados de la misma, como se usa en el presente documento, se refiere o bien a una administración simultánea o bien a cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, como se describe en el presente documento, y un principio o principios activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento con radiación. La expresión principio o principios activos adicionales, como se usa en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener, o que muestra, propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran con una gran proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Normalmente, cualquier agente anti-neoplásico que tiene actividad frente a un tumor susceptible que se está tratando puede administrarse conjuntamente en el tratamiento de cánceres especificados en la presente invención. Pueden hallarse ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology, de V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer involucrados. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tal como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas,

alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folatos; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Normalmente, cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad frente a una neoplasia susceptible que se está tratando puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con una terapia que emplee un compuesto de la invención. Los agentes anti-neoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, análogos de nucleósido, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de histona deacetilasa; inhibidores de la ruta de transducción de señales incluyendo inhibidores del crecimiento celular o la función del factor de crecimiento, inhibidores de angiogénesis e inhibidores de serina/treonina u otros inhibidores de cinasa; inhibidores de cinasa dependiente de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo agentes monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Los análogos de nucleósido son aquellos compuestos que se convierten en desoxinucleótidos trifosfato y se incorporan en ADN replicante en lugar de citosina. Las ADN metiltransferasas se unen covalentemente a las bases modificadas dando como resultado una enzima inactiva y metilación de ADN reducida. Ejemplos de análogos de nucleósido incluyen azacitidina y decitabina que se usan para el tratamiento de trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento de linfoma cutáneo de linfocitos T. Las HDAC modifican la cromatina a través de la desacetilación de histonas. Además, pueden tener una diversidad de sustratos incluyendo numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Otros inhibidores de HDAC se encuentran en desarrollo.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Tal como se usan en el presente documento, este cambio es proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Los inhibidores de la ruta de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3-OH cinasas, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras. Los inhibidores de la ruta de transducción de señales pueden emplearse junto con los compuestos de la invención en las composiciones y procedimientos descritos anteriormente.

Los inhibidores de la angiogénesis de cinasa receptora pueden usarse también en la presente invención. Los inhibidores de angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se tratan anteriormente en relación con los inhibidores de la transducción de señales (ambos son tirosina cinasas receptoras). Otros inhibidores pueden usarse junto con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina (α_v , β_3) que inhiben la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) pueden ser útiles junto con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo anti-VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Varios inhibidores de receptores de factor de crecimiento se encuentran en desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa, oligonucleótidos anti-sentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de receptor de factor de crecimiento puede emplearse junto con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y procedimientos/ usos descritos en el presente documento. Trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor de anticuerpo anti-erbB 1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbix™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido frente a VEGFR. Ejemplos de inhibidores de moléculas pequeñas de receptores de factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero sin limitación, lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesilato (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Agentes antimicrotubulares o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes antineoplásicos específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β -tubulina de los microtúbulos, mediante unión con esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece entonces iniciarse deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo, docetaxel.

Paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y

- está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Este es un miembro de la familia de los taxanos de terpenos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani y col. J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971), que caracterizó su estructura mediante procedimientos cristalográficos de rayos X y químicos. Un mecanismo para su actividad se refiere la capacidad de paclitaxel de unirse a tubulina, inhibiendo de ese modo el crecimiento de células cancerosas. Schiff y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 1561-1565 (1980); Schiff y col., Nature, 277: 665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad antineoplásica de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston y col., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P. W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Ámsterdam, 1986) págs. 219-235.
- 10 Paclitaxel se ha probado para el uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario resistente en los Estados Unidos (Markman y col., Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire y col., Ann. Int. Med., 111: 273, 1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes y col., J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797, 1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig y col., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y col., Sem. Oncol., 20: 56, 1990). El compuesto muestra también potencial para el tratamiento de enfermedad poliquística renal (Woo y col., Nature, 368: 750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado depresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R. J. y col., Cancer Chemotherapy Pocket Guide 1998) relacionado con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C. M. y col., Seminars in Oncology, 3 (6) p. 16-23, 1995).
- 20 Docetaxel, éster *N-terc*-butílico de (2R,3S)-*N*-carboxi-3-fenilioserina, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel, *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído de la aguja del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es neutrocitopenia.
- 25 Los alcaloides de la vinca son agentes anti-neoplásicos específicos de fase derivados de la vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular mediante unión específica a tubulina. Por consiguiente, La molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar dando microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en metafase siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- 30 Vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® como una solución inyectable. Aunque, tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, esta está indicada principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis de la vinblastina.
- 35 Vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN® como una solución inyectable. Vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y se ha usado también en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y efectos neurológicos son el efecto secundario más común de vincristina y, en menor medida, se producen mielosupresión y efectos de mucositis gastrointestinal.
- 40 Vinorelbina, [R-(R*,R*)-2,3-dihidroibutanodioato (1:2)(sal)] de 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina, comercialmente disponible como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. Vinorelbina está indicada como agente único o junto con otros agentes quimioterapéuticos, tal como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de células no pequeñas, de mama avanzado y de próstata hormono-resistente. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de la vinorelbina.
- 45 Los complejos de coordinación de platino son agentes antineoplásicos no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el ADN provocando efectos biológicos adversos en el tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.
- 50 Cisplatino, *cis*-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y de ovario metastásico y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de dosis principales de cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis, y ototoxicidad.
- 55 Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma de ovario avanzado. La depresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos específicos no específicos de fase y electrófilos fuertes.

- Normalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN a través de restos nucleofílicos de la molécula de ADN tal como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol. Tal alquilación altera la función de ácido nucleico llevando a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán, y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.
- 5
- Ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. Ciclofosfamida está indicada como un agente único o junto con los agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias. Alopecia, náuseas, vómitos y leucocitopenia son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de la ciclofosfamida.
- 10
- Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. Melfalán está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial irresecable del ovario. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común del melfalán.
- 15
- Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como LEUKERAN® comprimidos. Clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante, y enfermedad de Hodgkin. La depresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común del clorambucilo.
- 20
- Busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como MYLERAN® comprimidos. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. La depresión de la médula ósea es los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de busulfán.
- 25
- Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. Carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente único o junto con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de carmustina.
- 30
- Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. Dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico y junto con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos, y anorexia son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de dacarbazina.
- 35
- Los agentes antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen a se intercalan con ADN. Normalmente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o rotura de cadena, lo que altera la función habitual de los ácidos nucleicos llevando a la muerte celular. Los ejemplos de agentes anti-neoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antroclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.
- 40
- Dactinomicina, conocida también como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. Dactinomicina está indicada para el tratamiento de tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos, y anorexia son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de dactinomicina.
- 45
- Daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lyxo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable liposómica como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. Daunorubicina está indicada para inducción de la remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica agua y sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de daunorubicina.
- 50
- Doxorubicina, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lyxo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolilo, clorhidrato de 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero es también un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de doxorubicina.
- 55
- Bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. Bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente único o junto con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de bleomicina.
- Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.
- Epipodofilotoxinas son agentes anti-neoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un

complejo ternario con topoisomerasa II y ADN provocando roturas de cadena de ADN. Las roturas de cadena se acumulan y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

5 Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. Etopósido está indicado como un agente único o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres testiculares y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común de etopósido. La incidencia de leucocitopenia tiende a ser más grave que de trombocitopenia.

10 Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. Tenipósido está indicado como un agente único o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de tenipósido. Tenipósido puede inducir tanto leucocitopenia como trombocitopenia.

15 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes anti-neoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de las bases purina o pirimidina y limitando de ese modo la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

20 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y se incorpora también tanto en ARN como ADN. El resultado es típicamente la muerte celular. 5-Fluorouracilo está indicado como un agente individual o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y mucositis son efectos secundarios limitantes de dosis de 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

25 Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que citarabina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. Citarabina está indicada como un agente único o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). Citarabina induce leucocitopenia, trombocitopenia, y mucositis.

30 Mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. Mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo no especificado hasta la fecha. Mercaptopurina está indicada como un agente único o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión y gastrointestinal mucositis son efectos secundarios esperados de mercaptopurina a dosis altas. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.

35 Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. Tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo no especificado hasta la fecha. Tioguanina está indicada como un agente único o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucocitopenia, trombocitopenia, y anemia, es el efecto secundario limitante de dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, tienen lugar efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.

45 Gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (β-isómero), está disponible en el mercado como GEMZAR®. Gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S y mediante el bloqueo de la progresión de células a través del límite G1/S. Gemcitabina está indicada junto con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y sola en el tratamiento de cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucocitopenia, trombocitopenia, y anemia, es el efecto secundario limitante de dosis más común de la administración de gemcitabina.

50 Metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. Metotrexato muestra efectos de fase celular específicamente en la fase S inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Metotrexato está indicado como un agente único o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin, y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucocitopenia, trombocitopenia, y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

55 Camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina se encuentran disponibles o en desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de Topoisomerasa I. Los ejemplos de las camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-

camptotecina descrita en lo sucesivo.

Irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMP-TOSAR®.

- 5 Irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como un resultado de roturas de doble cadena irreparables provocadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I : ADN : irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. Irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico del colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de dosis de irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutrocitopenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

- 10 Topotecán HCl, monoclóridato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN e impide la religación de roturas de una cadena provocadas por Topoisomerasa I en respuesta a la deformación torsional de la molécula de ADN. Topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer de pulmón de células pequeñas. El efecto secundario limitante de dosis de topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente neutrocitopenia.

- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), dependiendo de la afección que se está tratando, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como enuncia anteriormente en el presente documento, una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo al poner en asociación un compuesto de fórmula (I) con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

- 30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- 35 Cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas de gelatinas conformadas. Agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido pueden añadirse a la mezcla de polvo antes de la operación de rellenado. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico puede añadirse también para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

- 40 Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse a la mezcla unos aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante preparación de una mezcla de polvo, granulación o suspensión, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo hasta dar comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse mediante troqueles de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después dando comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse hasta dar comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o precompresión. Pueden proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un revestimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse materiales colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones

unitarias.

5 Fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires pueden prepararse en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula (I). Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se prepararan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivo de sabor tal como esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

10 Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera o similares.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la composición isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyecciones extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

25 Se ha de entender que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para su administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del receptor previsto, la afección exacta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, será a discreción del especialista médico que recete la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de la anemia se encontrará, en general, en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor por día, adecuadamente en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Par un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería adecuadamente de 7 a 700 mg y esta cantidad puede darse en una dosis única por día o en una serie de subdosis (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) en sí. Se prevé que unas dosificaciones similares sean apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente.

Definiciones

40 Las expresiones se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones tienen por objeto clarificar, pero no limitar, las expresiones definidas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a un resto alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

45 Cuando el término "alquilo" se usa junto con otros grupos sustituyentes, tal como "halo-alquilo (C₁-C₄)", "hidroxi-alquilo (C₁-C₄)" o "aril-alquilo (C₁-C₄)", el término "alquilo" pretende incluir un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalente, en la que el punto de unión es a través del resto alquilo. El término "halo(C₁-C₄)alquilo" pretende indicar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical carbono de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de los grupos "halo-alquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y hexafluoroisopropilo. Los ejemplos de los grupos "aril-alquil (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, bencilo (fenilmetilo), 1-metilbencilo (1-feniletilo), 1,1-dimetilbencilo (1-fenil isopropilo) y fenetilo (2-feniletilo). Los ejemplos de los grupos "hidroxi-alquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxisopropilo.

55 Cuando se usa el término "alqueno" (o "alqueno") se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas

que contienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 y hasta 5 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

5 "Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión de oxígeno. El término "alcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "alcoxi (C₁-C₄)" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, s-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

10 Cuando se usa "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico saturado no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, el término "cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo (C₃-C₈)" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquiloxi-" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Los grupos "cicloalquiloxi (C₃-C₈)-" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "bicicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo bicíclico saturado, con puente, condensado o espiro, que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos "bicicloalquilo (C₆-C₁₀)" ilustrativos incluyen, pero sin limitación, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, octahidropentalenilo, biciclo[4.2.0]octilo, decahidronaftalenilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[3.4]octilo, espiro[2.5]octilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[3.5]nonilo y espiro[4.5]decilo.

25 Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, fluoro, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende indicar el radical -OH.

30 "Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico no aromático y monovalente, que está saturado o parcialmente insaturado, conteniendo de 3 a 12 átomos en el anillo, que incluye de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo *N*-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, octahidro-1*H*-indolilo, hexahidro-1*H*-indolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, hexahidro-1*H*-isoindolilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azaespiro[4.5]decanilo, azaespiro[4.5]decenilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azaespiro[5.5]undecenilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiranilo y 1,5,9-triazaciclododecilo.

40 Tal como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico no aromático y monovalente, que está saturado o parcialmente insaturado, conteniendo 5 o 6 átomos en el anillo, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatolanilo, 1,4-oxatiano y 1,4-ditianilo.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquiloxi-" se refiere a un grupo que contiene un radical heterocicloalquilo, definido anteriormente en el presente documento, unido a través de un átomo de unión de oxígeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquiloxi útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, aziridiniloxi, azetidíniloxi, pirrolidiniloxi, pirazolidíniloxi, pirazoliniloxi, imidazolidíniloxi, imidazoliniloxi, oxazoliniloxi, tiazoliniloxi, tetrahidrofuraniloxi, dihidrofuraniloxi, 1,3-dioxolaniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, tetrahidropiraniloxi, dihidropiraniloxi, 1,3-dioxaniloxi, 1,4-dioxaniloxi, 1,3-oxatolaniloxi, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianiloxi, hexahidro-1*H*-1,4-diazepiniloxi, azabicyclo[3.2.1]octiloxi, azabicyclo[3.3.1]noniloxi, azabicyclo[4.3.0]noniloxi, oxabicyclo[2.2.1]heptiloxi, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiraniloxi y 1,5,9-triazaciclododeciloxi.

55 El término "arilo" se refiere a un grupo monocíclico o a grupos bicíclicos condensados que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple con la regla de Hückel. Los ejemplos de radicales arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, fluoreno, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo, indanilo, fenantridinilo y similares. A menos que se indique otra cosa, el término "arilo" también incluye cada posible isómero posicional de un radical hidrocarburo aromático, tal como en 1-naftilo, 2-naftilo, 5-

tetrahidronaftilo, 6-tetrahidronaftilo, 1-fenantridinilo, 2-fenantridinilo, 3-fenantridinilo, 4-fenantridinilo, 7-fenantridinilo, 8-fenantridinilo, 9-fenantridinilo y 10-fenantridinilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene un carbono o carbonos y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, incluyendo *N*-óxidos. Un heteroarilo puede ser monocíclico o policíclico, sustituido o no sustituido. Un grupo heteroarilo monocíclico puede tener de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, mientras que un heteroarilo policíclico puede contener de 1 a 8 heteroátomos. Los anillos heteroarilo bicíclicos pueden contener de 8 a 10 átomos miembros. Los anillos heteroarilo monocíclicos pueden contener de 5 a 6 átomos miembros (carbonos y heteroátomos). Los heteroarilos de 5 o 6 miembros ilustrativos incluyen, pero sin limitación, furanilo, tiofenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, 10 pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo. Otros grupos heteroarilos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotienilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, dihydrobenzoimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, 15 benzoisotiazolilo, dihydrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benztiadiazolilo, benzotriazolilo, triazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que el evento o eventos descritos subsiguientemente pueden tener lugar, o no, e incluye tanto un evento o eventos que tienen lugar como un evento o eventos que no tienen lugar.

25 Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "opcionalmente sustituido", o variaciones de la misma, indican una sustitución opcional, incluyendo múltiples grados de sustitución, con uno o más grupos sustituyentes. No debería interpretarse que la expresión duplique las sustituciones descritas e ilustradas en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección, y prevenir o retardar la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico.

35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, dé como resultado un tratamiento, curación, prevención o mejora mejorados de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su ámbito unas cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Para su uso en terapia, pueden administrarse como el producto químico en bruto unas cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como sales del mismo. Adicionalmente, el principio activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

40 Preparación de compuestos

Abreviaturas

	AC ₂ O	anhídrido acético
	AcOH	ácido acético
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
45	CHCl ₃	cloroformo
	CH ₃ CN	acetonitrilo
	CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	CuBr	bromuro de cobre (I)
	DCE	1,2-dicloroetano
50	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
55	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EN	electronebulización
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOH	etanol

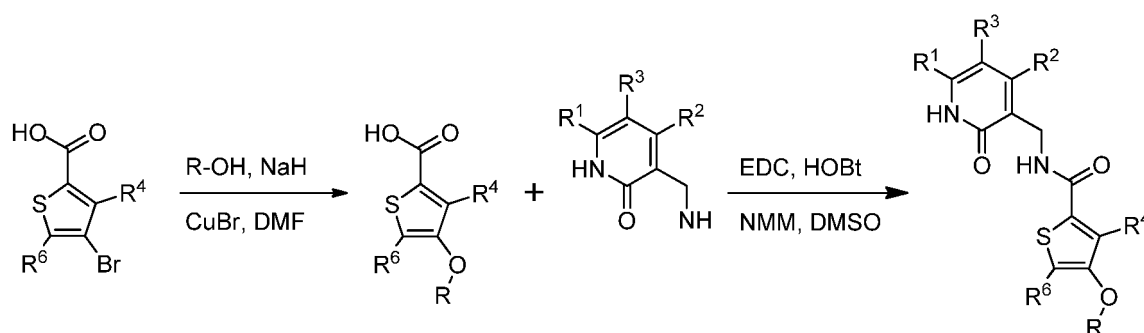
	h	hora(s)
	H ₂	gas hidrógeno
	HBr	ácido bromhídrico
	HCl	ácido clorhídrico
5	H ₂ O	agua
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
10	I ₂	yodo
	In(OTf) ₃	trifluorometanosulfonato de indio (III)
	KOEt	etóxido potásico
	CL-EM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiClO ₄	perclorato de litio
15	LiOH	hidróxido de litio
	Me ₃ OBF ₄	tetrafluoroborato de trimetiloxonio
	MeOH	metanol
	MgCl ₂	cloruro de magnesio
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
20	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	NaBH ₄	borohidruro sódico
	NaBH ₃ CN	cianoborohidruro sódico
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
25	NaCl	cloruro sódico
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	NaOAc	acetato sódico
30	NaOH	hidróxido sódico
	NaOMe	metóxido sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
35	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro amónico
	NH ₄ OAc	acetato amónico
	NH ₄ OH	hidróxido amónico
40	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
	PCl ₅	pentacloruro de fósforo
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
45	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	POCl ₃	cloruro de fosforilo
	PtO ₂	óxido de platino
	RT	temperatura ambiente
50	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
	<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
	<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido potásico
	TEA	triethylamina
55	THF	tetrahidrofurano
	Ti(OCH(CH ₃) ₂) ₄	isopropóxido de titanio(IV)
	TFA	ácido trifluoroacético
	Xantphos	(9,9-dimetil-9 <i>H</i> -xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
	Zn(OTf) ₂	trifluorometanosulfonato de cinc
60	<u>Esquemas genéricos de síntesis</u>	

Los compuestos de la presente invención pueden realizarse por una diversidad de procedimientos, incluyendo procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos. En lo sucesivo se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos, y después se preparan compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo. El experto en la materia apreciará que, si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los

procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio o compuesto objetivo deseado. En todos los esquemas descritos en lo sucesivo, se emplean cuando sea necesario grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos, de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos convencionales de la síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporado por referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis de compuestos usando procedimientos que son inmediatamente evidentes a los expertos en la materia. La selección de procesos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de compuestos de la presente invención. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida comercialmente disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

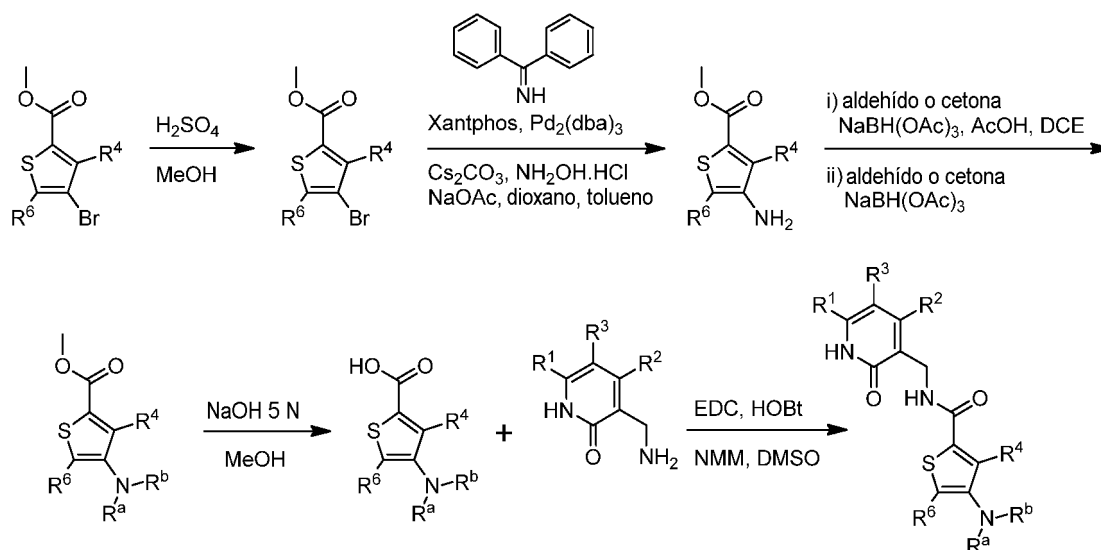
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1 o procedimientos análogos. Un alcohol apropiadamente sustituido se acopla a un ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regioisómero) a través de una reacción mediada por cobre para producir un tiofeno sustituido con alcoxi. El acoplamiento del ácido carboxílico con una amina apropiadamente sustituida da compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).



Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2 o procedimientos análogos. La esterificación de un ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regioisómero) proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acoplamiento mediada por paladio con benzofenona imina da el aminotiofeno. Alquilaciones reductoras sucesivas del grupo amino con aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos dan las aminas sustituidas. La saponificación del éster, seguido de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida da compuestos de Fórmula (I).

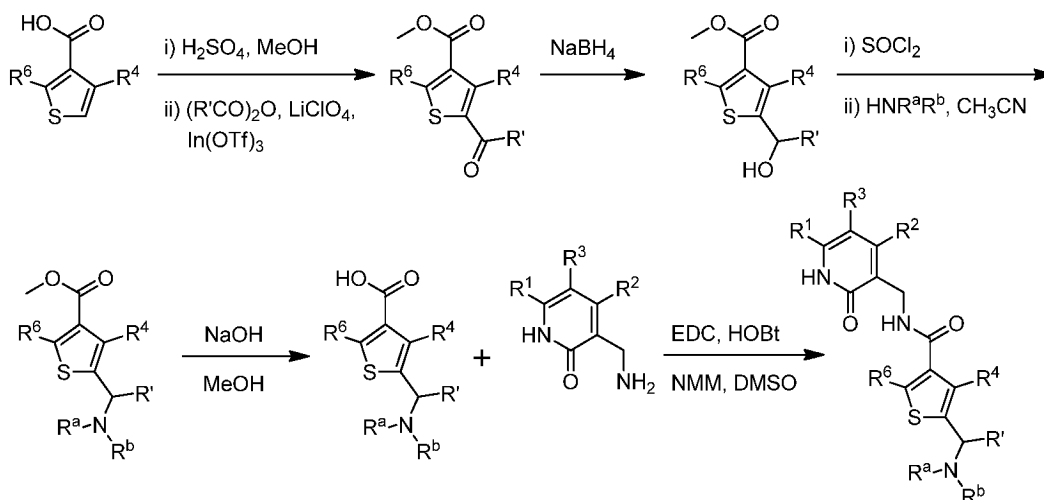
Esquema 2: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).



Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3 o procedimientos análogos. La esterificación de un ácido tiofeno-3-carboxílico apropiadamente sustituido (o su regioisómero) proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acilación mediada por indio con un anhídrido (o acilcloruro) apropiadamente sustituido da el 5-aciltiofeno. La reducción de la cetona, seguida de la conversión del alcohol en el

cloruro correspondiente con cloruro de tionilo y el desplazamiento subsiguiente con aminas (o alcoholes) apropiadamente sustituidas da los derivados sustituidos. La saponificación del éster, seguido de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida da compuestos de Fórmula (I).

Esquema 3: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).

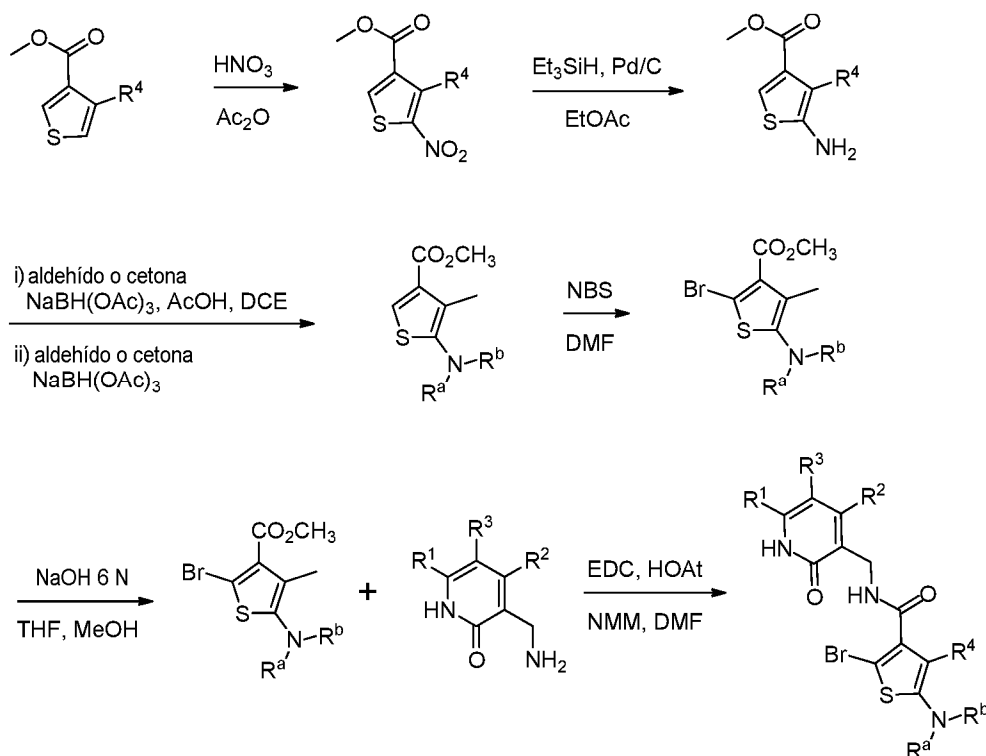


5

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4 o procedimientos análogos. La nitración de un 4-tiéfeno-3-carboxilato apropiadamente sustituido, seguido de la reducción del grupo nitro proporciona los aminotiéfenos correspondientes. Las alquilaciones reductoras sucesivas del grupo amino con aldehídos o cetonas apropiadamente sustituidos da las aminas sustituidas. La bromación sobre el anillo de tiéfeno da los bromotiéfenos correspondientes. La saponificación del éster, seguido de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida da compuestos de Fórmula (I).

10

Esquema 4: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).

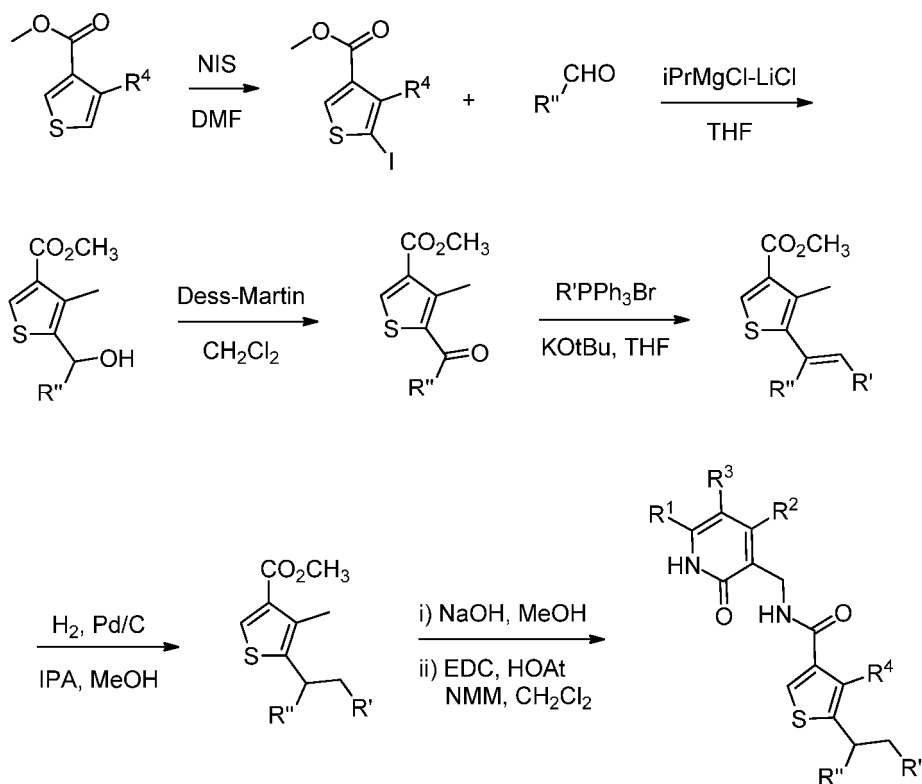


15

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5 o procedimientos análogos. La yodación de un 4-tiéfeno-3-carboxilato apropiadamente sustituido proporciona el yodotiéfeno correspondiente. Un acoplamiento mediado por cobre de un aldehído apropiadamente sustituido, seguido de oxidación del alcohol resultante da la tiéfeno-cetona correspondiente. Una olefinación de Wittig, seguida de la

reducción del doble enlace, proporciona el tiofeno sustituido correspondiente. La saponificación del éster, seguido de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida da compuestos de Fórmula (I).

Esquema 5: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).

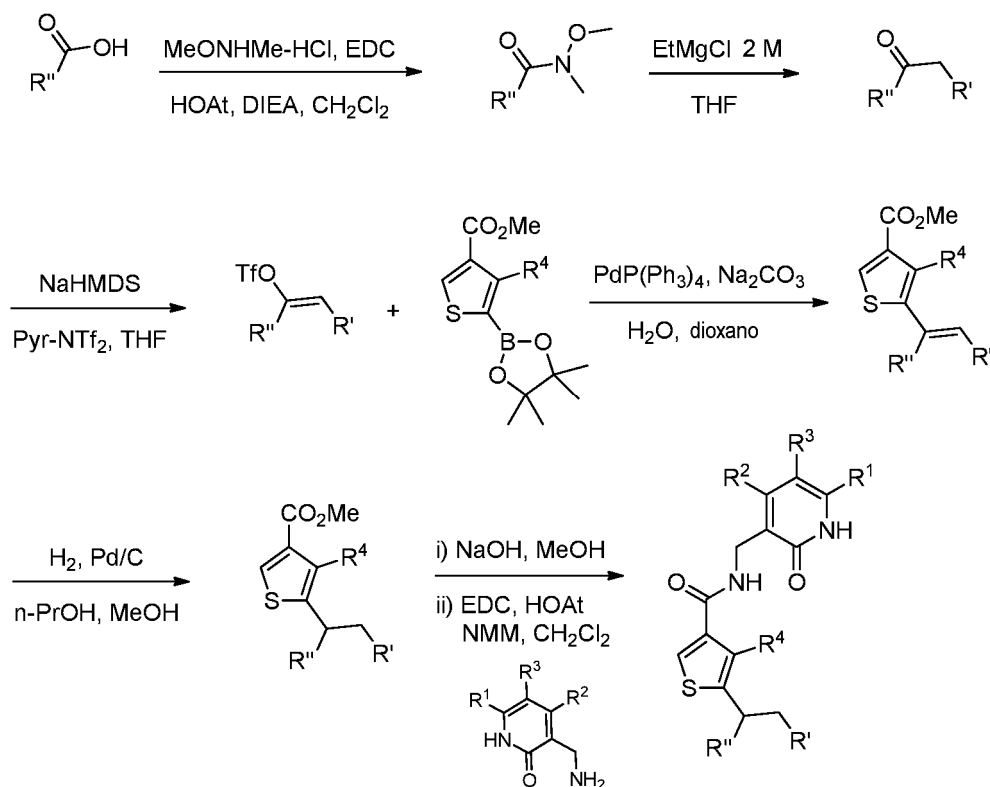


5

10

Como alternativa, también pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) del Esquema 5 de acuerdo con el Esquema 6 o procedimientos análogos. La conversión de un ácido carboxílico apropiadamente sustituido en su amida de Weinreb correspondiente, seguida del tratamiento con un reactivo de Grignard alquilo proporciona la cetona sustituida correspondiente. La formación del viniltriflato, seguida de una reticulación mediada por paladio con un tioenoboronato apropiadamente sustituido, da el tioenoboronato correspondiente. La reducción del doble enlace, seguido de saponificación del éster y el acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina apropiadamente sustituida da compuestos de Fórmula (I).

Esquema 6: Síntesis de compuestos de Fórmula (I).



PARTE EXPERIMENTAL

- Las siguientes directrices son de aplicación a todos los procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Todas las reacciones se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno usando instrumental de vidrio secado al horno, a menos que se indique otra cosa. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas de baño), y son aproximadas. Los líquidos sensibles al aire y a la humedad se transfirieron por medio de jeringuilla. Los reactivos se usaron tal cual se recibieron. Los disolventes utilizados fueron los enumerados como "anhídros" por los proveedores. Las molaridades enumeradas para reactivos en soluciones son aproximadas, y se usaron sin titulación previa frente a un patrón correspondiente. Todas las reacciones se agitaron mediante barra agitadora, a menos que se indique otra cosa. El calentamiento se realizó usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicona, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones realizadas por irradiación con microondas (0 - 400 W a 2,45 GHz) lo fueron usando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con viales EXP para microondas Biotage (0,2 - 20 ml) y septos y tapones. Los niveles de irradiación utilizados (es decir alto, normal, bajo) basándose en el disolvente y la carga iónica se basaron en las especificaciones de los proveedores. El enfriamiento a temperaturas por debajo de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ se realizó usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato magnésico y el sulfato sódico usados como agentes secantes eran de clase anhidra, y se usaron de forma intercambiable. Los disolventes descritos como retirados "al vacío" o "a presión reducida" lo fueron por evaporación rotatoria.
- La cromatografía de fase normal preparativa sobre gel de sílice se realizó usando o bien un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o bien un instrumento ISCO Gold (4 g-330 g), o bien un Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g -3-00 g), o bien un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g - 100 g). La purificación por HPLC de fase inversa se realizó usando una columna YMC-Pack (ODS-A 75x30 mm) como fase sólida, a menos que se indique otra cosa. Se utilizó una fase móvil de A ($\text{CH}_3\text{CN-TFA}$ al 0,1 %): B (agua-TFA al 0,1 %) de 25 ml/min, gradiente A de 10-80 % (10 min) con detección UV a 214 nm, a menos que se indique otra cosa.

Un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple API 150 de PE Sciex (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) se operó usando ionización por electronebulización en el modo de detección de iones positivos. El gas de nebulización se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, EE. UU.) y se suministró a 65 psi y el gas de cortina era nitrógeno de alta pureza suministrado a partir de un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 50 psi. La tensión aplicada a la aguja de electronebulización era 4,8 kV. El orificio se ajustó a 25 V y el espectrómetro de masas se exploró a una tasa de 0,5 exploraciones/s usando un escalón de masa de 0,2 uma y recogiendo datos de perfil.

5 Procedimiento A CL-EM. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando un automuestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carboro, NC) equipado con una jeringuilla de 10 ul Hamilton que realizó la inyección a una válvula de inyección de 10 accesos. La bomba de HPLC era una LC-10ADvp de Shimadzu (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) operada a 0,3 ml/min y un gradiente lineal de 4,5 % de A a 90 % de B en 3,2 min. con una retención de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta de un 100 % de (H₂O TFA al 0,02 %) en el recipiente A y un 100 % de (CH₃CN TFA al 0,018 %) en el recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de columna eran 1 mm x 40 mm. La detección fue mediante UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y EM.

10 Procedimiento B, CL-EM. Como alternativa, se usó un sistema de HPLC analítica Agilent 1100 con una CL/EM y se operó a 1 ml/min y un gradiente lineal de 5 % de A a 100 % de B en 2,2 min con una retención de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta por un 100 % de (H₂O TFA al 0,02 %) en el recipiente A y un 100 % de (CH₃CN TFA al 0,018 %) en el recipiente B. La fase estacionaria era Zobax (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 um y las dimensiones de columna eran 2,1 mm x 50 mm. La detección fue mediante UV a 214 nm, dispersión de luz evaporativa (ELSD) y EM.

15 Procedimiento C, CL-EM. Como alternativa, Se usó un MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 x 4,6 mm, 5 µm). La HPLC se realizó en un sistema UPLC de la serie Agilent-1200 equipado con una columna Zorbax SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 µm) eluyendo con tampón de CH₃CN: NH₄OAc. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

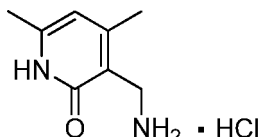
20 Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE de 400 MHz, usando software ACD Spect Manager v. 10 para el reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, quint = quintuplete, sxt = sextete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, etc. y a. indica una señal ancha. Todas las RMN en DMSO-*d*₆ a menos que se indique otra cosa.

25 HPLC analítica: Los productos se analizaron por un sistema de Cromatografía Analítica Agilent 1100, con una columna Zorbax XDB-C18 de 4,5 x 75 mm (3,5 um) a 2 ml/min con un gradiente de 4 min de 5 % de CH₃CN (0,1 % de ácido fórmico) a 95 % de CH₃CN (0,1 % de ácido fórmico) en H₂O (0,1 % de ácido fórmico) y una retención de 1 min.

Intermedios

Intermedio 1

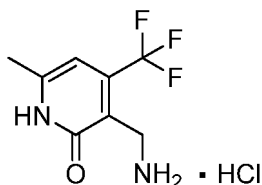
Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona



30 Se cargó Pd/C (10 %) (3,24 g) en una botella Parr seca de 2 l y se añadió una pequeña cantidad de AcOH. A continuación se añadió 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (30 g, 202,7 mmol), NaOAc (30,75 g, 375,0 mmol), PtO₂ (0,218 g) y AcOH (1 l). La botella se tapó, se colocó sobre un aparato Parr y se agitó en una atmósfera de H₂ (100 psi) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se retiró para dar un residuo, que se trató con 150 ml de HCl conc., y los sólidos formados se filtraron. El filtrado de color amarillo se concentró. Al compuesto en bruto se añadieron 30 ml de HCl conc. y 150 ml de EtOH, los contenidos se enfriaron a 0 °C y se agitaron a 0 °C durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con EtOH frío, Et₂O y se secaron. El producto se recogió como 36 g. Este lote se combinó con otros lotes preparados a escalas más pequeñas y se trituró con Et₂O para dar 51 g del compuesto del título puro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,85 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 3 H) 5,93 - 6,01 (m, 1 H) 3,72- 3,80 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H).

Intermedio 2

Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona

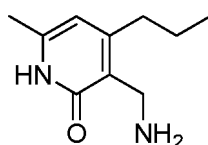


45 A una botella Parr de 500 ml seca equipada con entrada de nitrógeno se añadieron NaOAc (1,502 g, 18,30 mmol), Pd al 10 %/C (1,579 g, 0,742 mmol), PtO₂ (0,011 g, 0,049 mmol) y una pequeña cantidad de AcOH para humedecer

los catalizadores, bajo una corriente de nitrógeno. A continuación se añadió 2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo (2,0 g, 9,89 mmol) seguido de AcOH (175 ml) al tiempo que se encontraba bajo una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se sellaron, se colocaron en un agitador Parr y se hicieron reaccionar a 40 psi de H₂ durante aprox. 6 h, manteniendo la presión de H₂ entre 20 y 40 psi (el recipiente se rellenó dos veces). El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y la capa de filtro se lavó adicionalmente con una pequeña cantidad de AcOH. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un residuo, que se secó a alto vacío durante 45 min. El sólido se suspendió en HCl conc. (12 ml), se agitó y se filtró. El filtrado transparente se concentró al vacío y el residuo se secó a alto vacío. El sólido recogido se suspendió en HCl conc. (2 ml) y se diluyó con EtOH (13 ml). Los contenidos se agitaron y se almacenaron a aprox. 0 °C (congelador) durante 30 min para dar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con EtOH frío (5 ml). El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante 1 h para dar clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona (0,95 g, 40 %). CL-EM EN (M+H) = 206,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 3,40 - 3,62 (m, 2 H), 3,87 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 8,12 - 8,37 (m, 3 H).

Intermedio 3

15 3-(Aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona



a) 6-Metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo

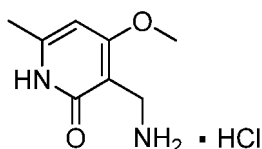
A una solución de DMSO (300 ml) que contenía *t*-BuOK (20 g, 178 mmol) y cianoacetamida (16,5 g, 196 mmol) se añadió (3E)-3-hepten-2-ona (20 g, 178 mmol) y los contenidos se agitaron a TA durante 30 min. Se añadió *t*-BuOK adicional (60 g, 534 mmol) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de oxígeno durante 1 h más. La mezcla de reacción se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H₂O, y después 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (10 g, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,25 - 12,40 (s a, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,57 - 1,64 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

25 b) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona

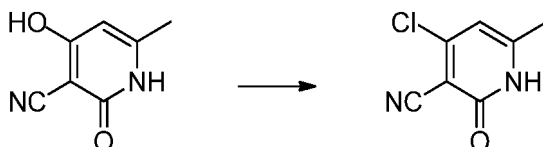
A una solución enfriada en baño de hielo de THF (100 ml) de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (3 g, 17 mmol) se añadió NaBH₄ (1,5 g, 39,2 mmol) y I₂ (4,3 g, 17 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, y después se dejó enfriar a TA. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición lenta de HCl 6 N (1 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 3-(aminometil)-4-ciclohexil-6-metil-2(1H)-piridinona en forma de un sólido (1,2 g, 60 %). CL-EM EN (M+H) = 181,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,85 - 7,95 (s a, 3H), 5,99 (s, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Intermedio 4

35 Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona



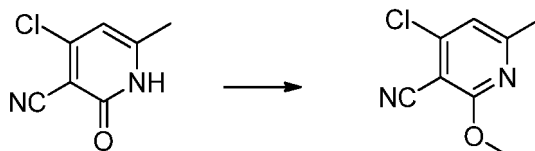
a) 4-Cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



A una solución agitada de PCl₅ (18,03 g, 87 mmol) en CHCl₃ (100 ml) se añadió POCl₃ (8,07 ml, 87 mmol), seguido de 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (10 g, 66,6 mmol). La suspensión resultante se calentó a 72 °C hasta la desaparición del material de partida (por CL-EM). El volumen de reacción se redujo aproximadamente a razón de 1/2 al vacío, momento en el que la mezcla se vertió en hielo/agua con agitación vigorosa. Se hizo fluir una corriente de nitrógeno sobre la mezcla durante 1 h para retirar los volátiles y producir una suspensión. Los

sólidos se filtraron, se lavaron con una pequeña cantidad de agua y se secaron al vacío durante una noche. El sólido aislado (9,7 g) se diluyó con EtOH (97 ml) y la mezcla se calentó durante 30 min, después se dejó enfriar a TA durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con EtOH y se secó al vacío para dar 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (4,37 g, 18,15 mmol, 27,2 % de rendimiento, 70 % de pureza est.). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,28 (s, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 168,9.

b) 4-Cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo



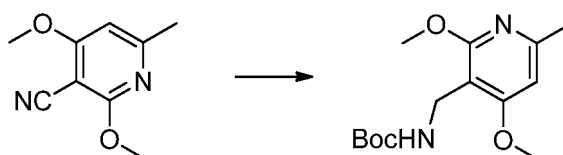
A una suspensión agitada de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2,96 g, 17,56 mmol) en DCM (100 ml) se añadió Me₃OBf₄ (3,25 g, 21,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h, momento en el que se añadió NaOH 1 N/agua helada (150 ml). La mezcla se agitó durante ~20 min. La capa orgánica se retiró, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y tolueno y se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (columnas de sílice de 40 g y 80 g de Isco; Gradiente B: 5-40 %; A: heptano, B: EtOAc) para proporcionar 4-cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo (1,10 g, 5,90 mmol, 33,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (s, 1H), 3,96 - 4,04 (m, 3H), 2,45 - 2,49 (m, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 183.

c) 2,4-Dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo



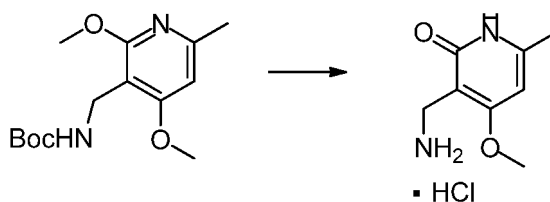
A una suspensión de 4-cloro-2-metoxi-6-metilnicotinonitrilo (1,10 g, 6,02 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (0,5 M en MeOH, 48,2 ml, 24,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h (la suspensión se disolvió lentamente). La reacción se enfrió en un baño de hielo durante 5 min, después se añadió AcOH (1,379 ml, 24,10 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío. El sólido de color blanco se diluyó con agua para formar una pasta y se añadió NaHCO₃ saturado (1-2 ml). Los sólidos se filtraron y se lavaron con una pequeña cantidad de agua para dar 2,4-dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo (1,03 g, 5,66 mmol, 94 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,88 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,39 - 2,47 (m, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 179.

d) ((2,4-Dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 2,4-dimetoxi-6-metilnicotinonitrilo (1,03 g, 5,78 mmol) en MeOH (25 ml) y THF (25 ml) se añadió TEA (4,03 ml, 28,9 mmol) y Boc₂O (4,03 ml, 17,34 mmol). La mezcla se puso en un reactor H-Cube (cartucho de níquel Raney, 1 ml/min, 40 psi) y se calentó a 40 °C durante 24 h, momento en el que se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (columna de sílice de 40 g; Gradiente de B: 8-75 %; A: heptano. B: EtOAc para dar ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (950 mg, 3,23 mmol, 55,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (a continuación de la trituración con Et₂O). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (s, 1H), 6,44 (s a, 1H), 4,04 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). EM(EN) [M+H]⁺ 283.

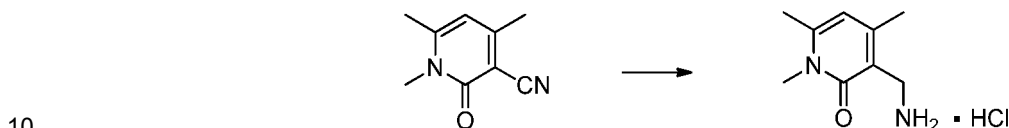
e) Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona



Una solución de ((2,4-dimetoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,95 g, 3,36 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10,09 ml, 40,4 mmol) se calentó a 90 °C hasta que el material de partida se hubo consumido (por CL-EM). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se trató con EtOH (15 ml). Precipitó un sólido de color blanco. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trató con TBME y se concentró (2 x) para proporcionar clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona (638 mg, 2,96 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (s a, 1H), 7,98 (s a, 3H), 6,20 (s, 1H), 3,80 - 3,90 (m, 3H), 3,72 (c, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,16 - 2,30 (m, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 169.

Intermedio 5

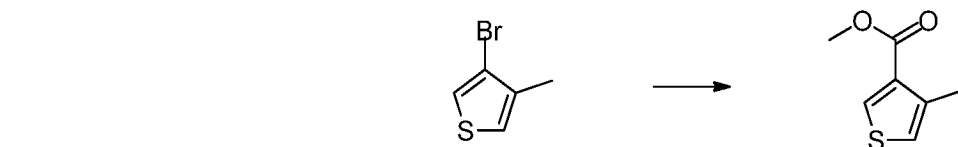
Clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona



Se cargó una botella Parr seca de 500 ml con NaOAc (1,871 g, 22,81 mmol), Pd/C (1,968 g, 0,925 mmol) y PtO₂ (0,014 g, 0,062 mmol). Se añadió una pequeña cantidad de AcOH para humedecer los catalizadores. Se disolvió 1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo (2,0 g, 12,33 mmol) en AcOH (175 ml) [nota: fue necesario calentamiento para lograr una disolución completa]. La solución caliente se añadió a la botella Parr. La botella Parr se mantuvo bajo nitrógeno durante las transferencias de reactivos. La mezcla de reacción se agitó a 40 psi de H₂ durante aproximadamente 1 h. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó en reposo bajo H₂ (40 psi) durante una noche. El día siguiente, la agitación se comenzó hasta que cesó el consumo de H₂. La agitación se detuvo y la mezcla se dejó en reposo bajo H₂ (40 psi) durante 1 h, momento en el que la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con una pequeña cantidad de AcOH. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en HCl concentrado (12 ml). El NaCl sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en HCl concentrado (1 ml) y se diluyó adicionalmente con EtOH (13 ml). El matraz se raspó y se enfrió para dar un sólido de color blanco. La mezcla se enfrió en un congelador durante 30 min, momento en el que se filtró y los sólidos se lavaron con EtOH frío (5 ml). Los sólidos recogidos se secaron al vacío (45 °C) para proporcionar clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetil-2(1H)-piridinona (1,10 g, 5,43 mmol, 44,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,23 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 3,78 (c, *J* = 5,73 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 8,15 (s a, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 150,1.

Intermedio 6

4-Metilthiofeno-3-carboxilato de metilo



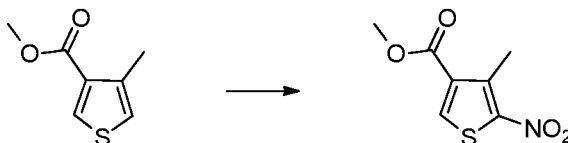
A una solución de 3-bromo-4-metilthiofeno (25 g, 141 mmol) en THF (50 ml) bajo nitrógeno a TA se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1,3 N en THF, 120 ml, 156 mmol). La reacción se mantuvo durante 24 h, momento en el que se enfrió a -78 °C y se trató con cloroformiato de metilo (12 ml, 155 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del THF y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución se añadió a NaHCO₃ saturado (300 ml) y se agitó durante 60 min (la fase acuosa contenía una suspensión de color blanco). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se retiró la fase acuosa que contenía la suspensión de color blanco. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se sometió a destilación de corto recorrido al vacío (3 a 2 mmHg). La fracción principal se destiló a 55 a 65 °C (baño de aceite a 75 a 90 °C) y contenía 4-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo (15,3 g, 98 mmol, 69,4 % de rendimiento) como un líquido transparente (94 % de pureza por CL-EM). La primera fracción (3,2 g, 20,48 mmol, 14,5 %) era pura al 88 % por CL-EM. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 1,1, 3,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 156,8.

Intermedio 7

5-Amino-4-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo

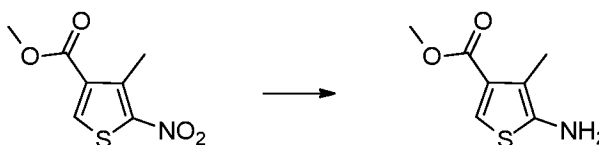


a) 4-Metil-5-nitrotiofeno-3-carboxilato de metilo



A una solución fría (0 °C) de Ac₂O (82 ml, 864 mmol) se añadió gota a gota ácido nítrico (38,6 ml, 864 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La solución se mantuvo durante 30 min, momento en el que se añadió una solución de 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (15 g, 96 mmol) en Ac₂O (82 ml, 864 mmol) gota a gota, manteniendo de nuevo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min y se vertió en agua enfriada con hielo (800 ml). Los sólidos se filtraron, se suspendieron en agua (300 ml), se agitaron durante 30 min y se filtraron de nuevo. Se aisló 4-metil-5-nitrotiofeno-3-carboxilato de metilo (20 g, 94 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 201,9.

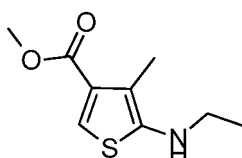
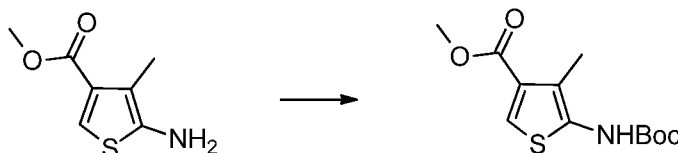
b) 5-Amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



Una solución de 4-metil-5-nitrotiofeno-3-carboxilato de metilo (10 g, 49,7 mmol) en EtOAc (350 ml) se desgasificó en atmósfera de N₂. A la solución se añadió Pd al 10 %/C (Degussa húmedo, 13,22 g, 12,43 mmol), seguido de trietilsilano (35,7 ml, 224 mmol) gota a gota durante 30 min (desprendimiento de H₂). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA, momento en el que se filtró a través de Celite®. La mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 1 M (2 x 50 ml). La solución ácida se neutralizó con NaOH 6 M (a pH ~8,5) y se extrajo con Et₂O (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se aisló 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (5,2 g, 28,9 mmol, 58,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 171,9.

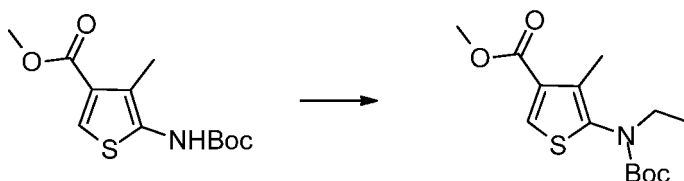
Intermedio 8

5-(Etilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

a) 5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

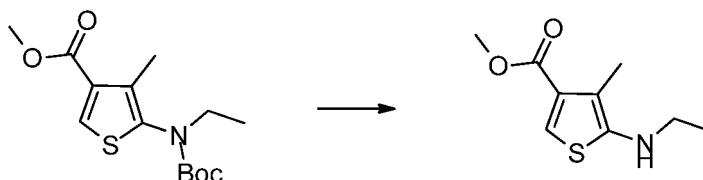
A una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,28 g, 7,48 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Boc₂O (6,08 ml, 26,2 mmol), seguido de TEA (3,65 ml, 26,2 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. Se añadió Boc₂O adicional (2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 24 h. La solución se evaporó y el aceite resultante se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en columna (10 % de EtOAc:hexano) dio 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,25 g, 4,38 mmol, 58,5 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 6,60 (s a, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). EM(EN) [M+H]⁺ 272,0.

b) 5-((*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



A una solución enfriada (5 °C) de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,25 g, 4,61 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se añadió NaH al 60 % (0,276 g, 6,91 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se añadió yoduro de etilo (0,447 ml, 5,53 mmol). La reacción (en un baño de hielo) se agitó durante 3 h, momento en el que se diluyó con NH₄Cl saturado y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 5-((*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,28 g, 4,06 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 7,96 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (s a, 9H), 1,16 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 322,0.

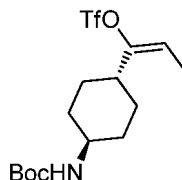
10 c) 5-(Etilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-((*tert*-butoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,67 mmol) en CHCl₃ (20 ml) se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se evaporó. El residuo se repartió entre Et₂O (100 ml) y Na₂CO₃ 1 M (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 5-(etilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (920 mg, 4,39 mmol, 119 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 7,44 (s, 1H), 3,78-3,86 (m, 3H), 3,19 (c, *J* = 7,07 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,07 Hz, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 199,0.

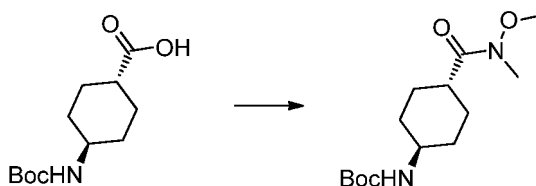
Intermedio 9

Trifluorometanosulfonato de (E)-1-(*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-ilo



20

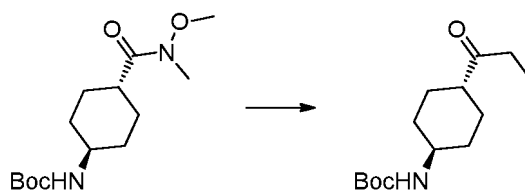
a) ((*trans*)-4-(Metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



A una mezcla agitada de ácido (*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarboxílico (2,0 g, 8,22 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,9 g, 9,23 mmol) y HOAt (1,2 g, 8,82 mmol) en DCM (30 ml) se añadió DIPEA (1,6 ml, 9,16 mmol) y base libre de EDC (1,5 g, 9,66 mmol). La reacción se agitó durante una noche a TA, momento en el que se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 30 a 70 % de EtOAc en hexanos) (negativo para UV) para dar ((*trans*)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (2,05 g, 7,16 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 4,39 (s a, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (s a, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 11,62 Hz, 1H), 2,11 (d, *J* = 9,85 Hz, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,56-1,75 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,16 (dc, *J* = 3,41, 12,59 Hz, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ - isobutileno 231,0, M+Na⁺ 309,1.

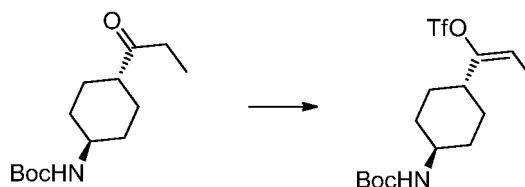
30

b) ((*trans*)-4-propionilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución enfriada (0 °C) de ((*trans*)-4-(metoxi(metil)carbamoil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,49 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio (2 M en THF, 4,5 ml, 9,0 mmol) durante 5 min. La reacción se mantuvo durante 4 h a 0 °C, momento en el que se inactivó con NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 10 a 35 % de EtOAc en hexanos) (negativo para UV) para dar ((*trans*)-4-propionilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,77 g, 3,02 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 4,39 (s a, 1H), 3,41 (s a, 1H), 2,47 (c, *J* = 7,24 Hz, 2H), 2,29 (tt, *J* = 3,32, 12,09 Hz, 1H), 2,07-2,18 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 1,39-1,54 (m, 10H), 1,08-1,22 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ -Boc 156,0, [M+H]⁺ -isobutileno 199,9, M+Na⁺ 278,1.

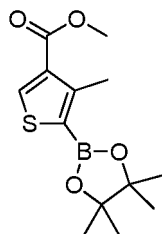
c) Trifluorometanosulfonato de (E)-1-(*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-ilo



A una solución enfriada (-78 °C) de ((*trans*)-4-propionilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,7 g, 2,74 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (1 M en THF, 5,5 ml, 5,50 mmol). La reacción se volvió heterogénea (suspensión de color blanco). Después de 45 min, se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-(piridin-2-il)-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (1,1 g, 3,07 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h (la reacción se volvió lentamente homogénea), después se dejó calentar a 0 °C en un baño de hielo y se agitó durante otros 30 min. La reacción se interrumpió con agua fría, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 5 a 20 % de EtOAc en hexanos) (negativo para UV) para dar trifluorometanosulfonato de (E)-1-(*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-ilo (0,93 g, 2,401 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto solidificó para dar un sólido de color blanco al vacío. RMN ¹H muestra un único protón olefínico, que se supone que es la E-olefina basándose en los desplazamientos químicos. RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 5,28-5,38 (m, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 2,19 (t, *J* = 11,49 Hz, 1H), 1,94-2,13 (m, 4H), 1,75 (dd, *J* = 1,52, 6,82 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,07-1,37 (m, 5H). EM(EN) [M+H]⁺ -isobutileno 332,0.

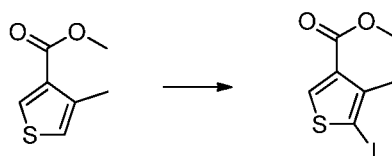
Intermedio 10

4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo



30

a) 5-Yodo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

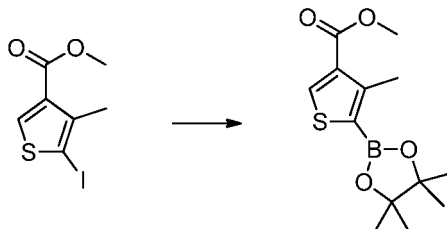


35

A una solución de 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 32,0 mmol) en DMF (50 ml) se añadió NIS (12,5 g, 55,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10 % de EtOAc en hexanos) para dar 5-yodo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (7,89 g, 28,0 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ^1H (400 MHz, CDC13) δ 8,26 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282,8.

b) 4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo

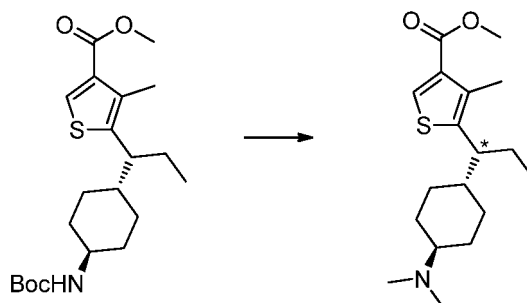


5

A una solución de 5-yodo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,54 mmol) y yoduro de cobre (I) (70 mg, 0,368 mmol) en THF (15 ml) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 213 mg, 5,33 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. A la reacción se añadió una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 1 N en THF (5,32 ml, 5,32 mmol) por medio de jeringuilla gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó durante 3 días a TA. La CL-EM no mostró bromuro de partida, 79 % del boronato más ácido borónico deseados y 20 % de des-bromo tiofeno. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se filtró, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 40 g, 10 a 100 % de DCM en hexanos) para dar 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (550 mg, 1,949 mmol, 55,0 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto solidificó para dar un sólido de color blanco ceroso al vacío. La reacción se repitió a una escala de 5,0 g, 17,72 mmol para dar un producto adicional (1,44 g, 5,10 mmol, 28,8 %) idéntico a lo anterior. RMN ^1H (400 MHz, CDC13) δ 8,32 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,36 (s, 12H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 200,9 (ácido borónico), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,1 (boronato).

Intermedio 11

20 5-(1-((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



A una solución de 5-(1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (2,9 g, 7,33 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (30 ml, 120 mmol). La reacción se agitó durante 45 min, momento en el que se evaporó a sequedad, se reevaporó con MeOH (2 x), y una vez con n-hexanos/DCM y se secó al vacío para dar el clorhidrato de amina en forma de un sólido de color blanco.

El sólido procedente de lo anterior se disolvió en EtOH (75 ml) y se trató con formaldehído (37 % en peso en agua, 6,0 ml, 81 mmol) y NaOAc (0,65 g, 7,92 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,3 g, 29,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío, se recogió en DCM, se lavó con Na_2CO_3 1 N, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 80 g, 4 a 16 % de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ en DCM) para dar 5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (2,17 g, 6,71 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDC13) δ 7,99 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 2,69 (ddd, $J = 3,92, 7,77, 11,05$ Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,77-2,00 (m, 4H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,35-1,52 (m, 2H), 1,07-1,31 (m, 2H), 0,87-1,07 (m, 2H), 0,76 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,2.

El racemato se resolvió por HPLC preparativa quiral (Chiralpak® AD-H, 5 micrómetros, 50 mm x 250 mm, absorción UV 250 nm, 100 ml/min, 22 °C, 0,1 % de isopropilamina en MeOH) para dar los enantiómeros purificados de configuración absoluta desconocida en C*.

Datos para 5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (+)-metilo. $[\alpha]_D = +28,0^\circ$ (metanol, $c = 0,5, 24^\circ\text{C}$).

40

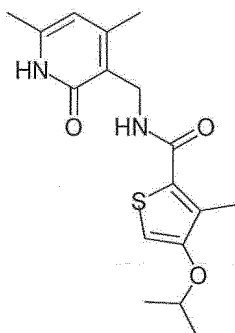
Datos para 5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (-)-metilo. $[\alpha]_D = -27,6^\circ$ (metanol, $c = 0,5$, 24°C).

Ejemplos

Los ejemplos correspondientes a compuestos que ya no se reivindican se incluyen como Ejemplos de referencia.

5 Ejemplo 1

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofeno-2-carboxamida

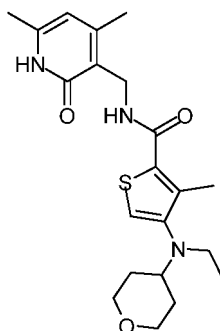


A una solución enfriada (en baño de hielo) de alcohol isopropílico (3,49 ml, 45,2 mmol) y DMF (20 ml) se añadió NaH al 60 % (1,809 g, 45,2 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 15 min, momento en el que el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó a TA durante una noche, momento en el que se añadieron ácido 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 4,52 mmol) y CuBr (0,162 g, 1,131 mmol). La reacción se agitó bien durante 5 min, después calentó a 120°C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se vertió en hielo/ NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron a través de Celite® y se concentraron para dar ácido 4-isopropoxi-3-metiltiofeno-2-carboxílico en bruto en forma de un sólido.

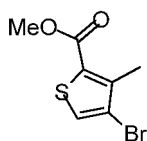
A una mezcla del ácido 4-isopropoxi-3-metiltiofeno-2-carboxílico en bruto, clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (1,130 g, 5,99 mmol), HOAt (0,816 g, 5,99 mmol) y EDC (1,149 g, 5,99 mmol) en DMF (25 ml) se añadió NMM (2,196 ml, 19,97 mmol). La reacción se agitó a TA durante una noche, momento en el que se vertió en agua enfriada con hielo (250 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH/DCM, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice de 40 g; Gradiente de B: 5-65 %, A: DCM, B: 10 % de (NH_3 2 M en MeOH) en CHCl_3). El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Gilson; Gradiente de B: 10-65 %, A: agua + TFA al 0,1 %, B: CH_3CN + TFA al 0,1 %). El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM y se añadieron unas pocas gotas de NH_4OH . La solución se filtró a través de una capa de sílice y se lavó con 10 % de (NH_3 2 M en MeOH) en CHCl_3 (60 ml). La solución se concentró y el residuo solidificó a partir de evaporación con TBME para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofeno-2-carboxamida (7 mg, 0,411 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,55 (s a, 1H), 7,83 - 7,94 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,37 - 4,49 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,2.

30 Ejemplo 2

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida

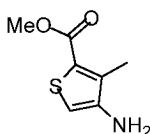


a) 4-Bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo



5 A una solución de ácido 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 22,62 mmol) en MeOH (75 ml) se añadió gota a gota H_2SO_4 (6,03 ml, 113 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con EtOAc y HCl 1 N. La capa orgánica se concentró y el residuo se precipitó en MeOH/agua (9/1). El sólido de color blanco se secó al vacío para dar 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (4,5 g, 76 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,8.

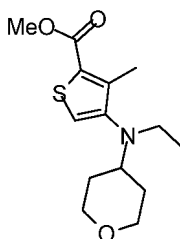
b) 4-Amino-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo



10 A un vial para microondas de 20 ml se añadió 4-bromo-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,51 mmol), Cs_2CO_3 (5,54 g, 17,01 mmol), benzofenona imina (2,141 ml, 12,76 mmol), 1,4-dioxano (7 ml) y tolueno (7 ml). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 5 min, momento en el que se trató con Xantphos (0,984 g, 1,701 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,779 g, 0,851 mmol). El vial se tapó y se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con NaHCO_3 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se filtró a través de Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (Varian 971FP, 0-20 % de EtOAc/hexanos, SF25-40 g, 9 min) proporcionó el intermedio de imina en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

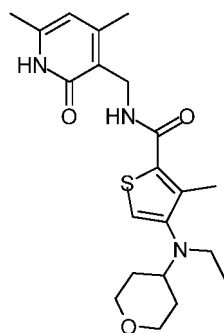
15 Al residuo en bruto en MeOH (20 ml) se añadió NaOAc (3,49 g, 42,5 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,365 g, 34,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h, momento en el que se añadió NaOH 0,1 N. La mezcla se extrajo con DCM y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Gilson; 5-55 % de CH_3CN /agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x30 mm ID S-5 um) y se diluyó con NaOH 0,1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró para dar 4-amino-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (930 mg, 60,0 %) en forma de un semisólido oleoso. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,40 (s, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 171,9.

c) 4-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo



25 A una solución de 4-amino-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (540 mg, 3,15 mmol) en DCE (10 ml) se añadió AcOH (0,361 ml, 6,31 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (347 mg, 3,47 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 20 min, momento en el que se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2674 mg, 12,62 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 90 min. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadió acetaldehído (0,214 ml, 3,78 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (~100 mg). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se inactivó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con DCM y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Varian 9711F, 0-100 % de EtOAc/hexanos, SF25-40 g) para dar 4-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (700 mg, 74,4 %) en forma de un aceite. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1 H) 3,95 - 4,03 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,35 (td, $J = 11,68, 2,15$ Hz, 2 H) 3,02 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 1,73 (s, 2 H) 1,63 (s, 2 H) 0,93 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284,0.

35 d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida



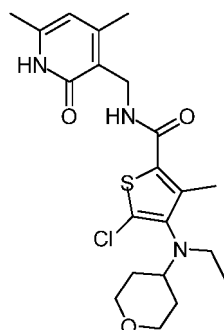
5 A una solución de 4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,529 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (0,635 ml, 3,18 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h, después a 40 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con HCl 6 N (0,529 ml, 3,18 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo.

10 A una solución del residuo en bruto en DMSO (5 ml) se añadió NMM (0,291 ml, 2,65 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (97 mg, 0,635 mmol), EDC (203 mg, 1,059 mmol), HOBt (162 mg, 1,059 mmol) y más NMM (0,291 ml, 2,65 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 18 h, momento en el que se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson; 5-50 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75x30 mm ID S-5 um). El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N. La capa orgánica se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (100 mg, 44,5 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,56 (s a, 1 H) 7,84 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,27 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 3,24 (t, *J* = 10,99 Hz, 2 H) 2,96 (c, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 2,21 (d, *J* = 8,84 Hz, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 1,62 (s a, 2 H) 1,44 (dd, *J* = 11,87, 3,79 Hz, 2 H) 0,83 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 404,1.

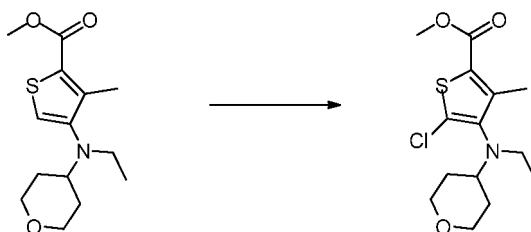
15

Ejemplo 3

5-Cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida



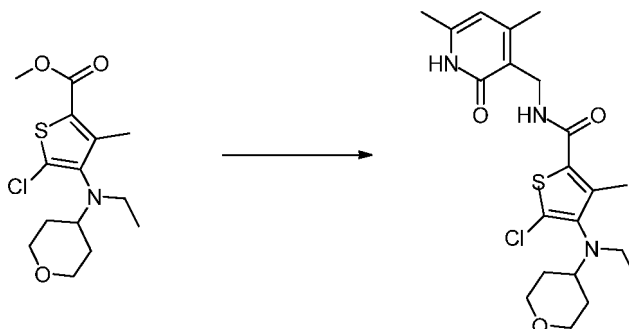
20 a) 5-Cloro-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo



25 A una solución de 4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,764 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añadió NCS (353 mg, 2,65 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 24 h, momento en el que se inactivó con Na₂S₂O₃ al 10 % y se extrajo con EtOAc. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Varian 971, 0-20 % de EtOAc/hexanos, SF25-40 g, 9 min) proporcionó 5-cloro-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (350 mg, 59,3 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 3,96 (s a, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,31 - 3,45 (m, 4 H) 3,02 - 3,24 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 1,43-1,87 (m, 4 H) 0,94 (t, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 318,0.

b) 5-Cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metil-tiofeno-2-

carboxamida

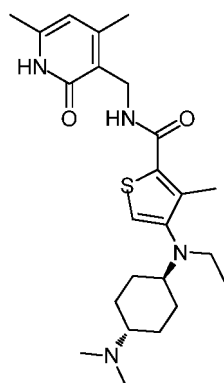


5 A una solución de 5-cloro-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metilthiopheno-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,472 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (0,566 ml, 2,83 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h, momento en el que se añadió HCl 6 N (0,472 ml, 2,83 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo.

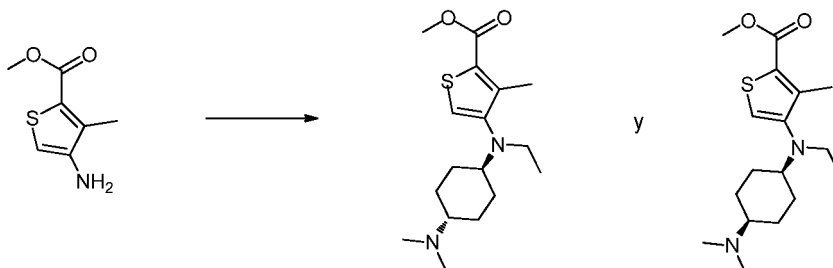
10 A una solución del material en bruto en DMSO (5 ml) se añadió NMM (0,259 ml, 2,360 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (86 mg, 0,566 mmol), seguido de EDC (181 mg, 0,944 mmol), HOBT (145 mg, 0,944 mmol) y más NMM (0,259 ml, 2,360 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC Gilson de fase inversa (10-80 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18, 75 x 30 mm, ID S-5 um, columna 12 nM, 7 min). El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaHCO₃ saturado. Los extractos orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM y se concentraron de nuevo para proporcionar 5-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metilthiopheno-2-carboxamida (130 mg, 59,7 %) como una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (s a, 1 H) 8,01 (s a, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,25 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 3,82 (d, *J* = 11,12 Hz, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 3 H) 3,12 (s a, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,67 (s a, 2 H) 1,36 (s a, 2 H) 0,85 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 438,1.

Ejemplo 4

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metilthiopheno-2-carboxamida



20 a) 4-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metilthiopheno-2-carboxilato de metilo y 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metilthiopheno-2-carboxilato de metilo



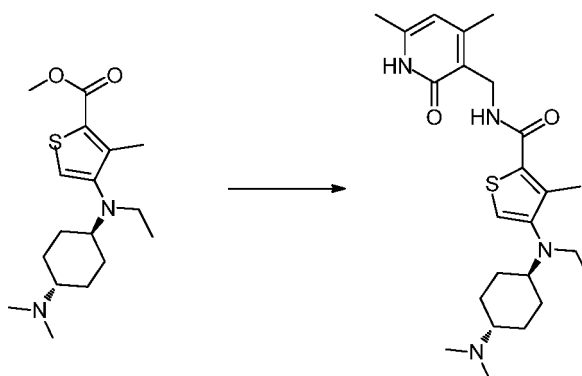
25 A una solución de 4-amino-3-metilthiopheno-2-carboxilato de metilo (215 mg, 1,256 mmol) en DCE (10 ml) se añadió AcOH (0,144 ml, 2,51 mmol) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (195 mg, 1,381 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 40 min, momento en el que se añadió NaBH(OAc)₃ (1065 mg, 5,02 mmol) en porciones. La mezcla se agitó

a TA durante 30 min, momento en el que se añadieron acetaldehído (0,085 ml, 1,507 mmol) y más NaBH(OAc)₃ (1065 mg, 5,02 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se inactivó con NaHCO₃, se extrajo con DCM y se concentró. La purificación por HPLC Gilson de fase inversa (10-90 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm ID S-5 um, columna 12 nM) proporcionó dos productos (diastereómeros *cis* y *trans*).

Las fracciones de evolución más rápida se concentraron. El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N/salmuera y los extractos orgánicos se concentraron para dar 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (140 mg, 34,4 %). HPLC analítica (Serie Agilent 1100, 5-95 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 % en cada fase móvil, 254 nm, 5 min) muestra 95 % de pureza (tiempo de retención 1,87 min). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 6,96 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,00 (c, *J* = 6,91 Hz, 2 H) 2,71 (t, *J* = 2,78 Hz, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,30 (s, 6 H) 2,17 (s a, 1 H) 1,94 (dd, *J* = 10,11, 2,02 Hz, 4 H) 1,19 - 1,38 (m, 5 H) 0,91 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,1

Las fracciones de evolución más lenta se concentraron. El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N/salmuera y los extractos orgánicos se concentraron para dar 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (110 mg, 27,0 %). HPLC analítica (Serie Agilent 1100, 5-95 % de MeCN/H₂O + TFA al 0,1 % en cada fase móvil, 254 nm, 5 min) muestra 95 % de pureza (tiempo de retención 2,42 min). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 6,98 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,14 - 3,20 (m, 1 H) 2,97 - 3,03 (m, 2 H) 2,46 (s, 3 H) 2,33 (s, 6 H) 2,28 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H) 1,86 - 1,95 (m, 2 H) 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,42 - 1,49 (m, 4 H) 0,90 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,1.

b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metil-tiofeno-2-carboxamida

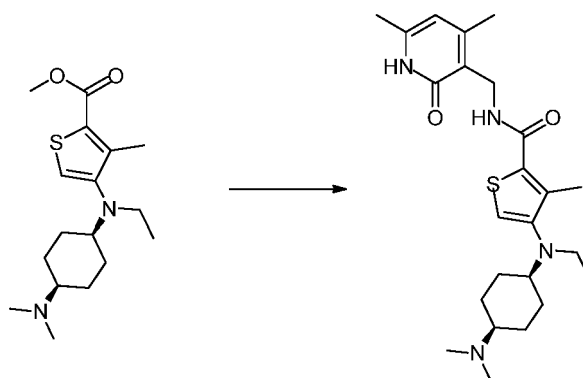


A una solución de 4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (140 mg, 0,431 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (0,518 ml, 2,59 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 40 °C, momento en el que se añadió HCl 6 N (0,431 ml, 2,59 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo.

A una solución del residuo en bruto en DMSO (5 ml) se añadió NMM (0,237 ml, 2,157 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (79 mg, 0,518 mmol), seguido de EDC (165 mg, 0,863 mmol), HOBT (132 mg, 0,863 mmol) y más NMM (0,237 ml, 2,157 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC Gilson de fase inversa (10-60 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N. Los extractos orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, se concentraron, se diluyeron con hexanos y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metil-tiofeno-2-carboxamida (80 mg, 0,169 mmol, 39,2 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (s, 1 H) 7,82 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,26 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 2,89-3,00 (m, 2 H) 2,59-2,69 (m, 1 H) 2,10 - 2,23 (m, 16 H) 1,76-1,83 (m, Hz, 4 H) 1,14 - 1,32 (m, 4 H) 0,82 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 445,2.

Ejemplo 5

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metil-tiofeno-2-carboxamida

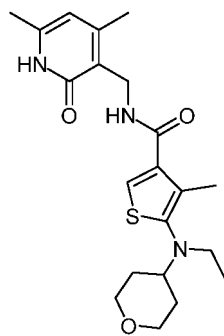


A una solución 50 de 4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0,339 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (0,407 ml, 2,034 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 40 °C, momento en el que se añadió HCl 6 N (0,339 ml, 2,034 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo.

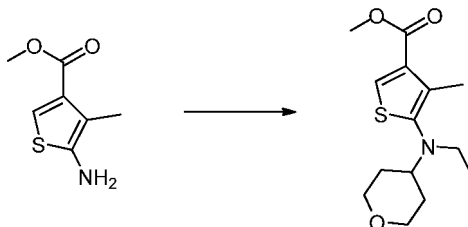
A una solución del residuo en bruto en DMSO (5 ml) se añadió NMM (0,186 ml, 1,695 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (61,9 mg, 0,407 mmol), seguido de EDC (130 mg, 0,678 mmol), HOBT (104 mg, 0,678 mmol) y más NMM (0,186 ml, 1,695 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC Gilson de fase inversa (10-60 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N. Los extractos orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM, se concentraron, se diluyeron con hexanos y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida (50 mg, 0,107 mmol, 31,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (s a, 1 H) 7,83 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 4,27 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 2,96-3,02 (m, 1 H) 2,91 (c, *J* = 6,82 Hz, 2 H) 2,18 - 2,25 (m, 6 H) 2,10 - 2,16 (m, 9 H) 1,95-2,03 (m, 1 H) 1,66-1,77 (m, 4 H) 1,26 - 1,42 (m, 4 H) 0,82 (t, *J* = 6,82 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 445,2.

Ejemplo 6

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

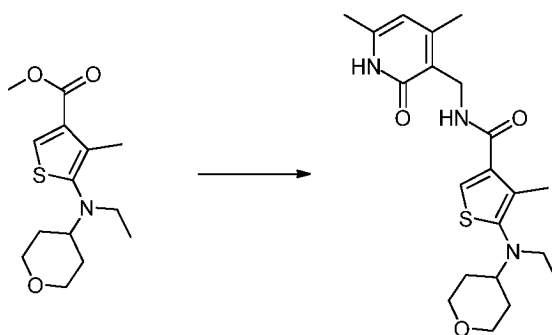


20 a) 5-(Etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



25 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2c, 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo comercialmente disponible se convirtió en 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (750 mg, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 7,95 (s, 1 H) 3,99 (dt, *J* = 10,36, 2,02 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,37 (td, *J* = 11,87, 2,02 Hz, 2 H) 2,94 - 3,04 (m, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 1,75 - 1,82 (m, 2 H) 1,58-1,62 (m, 2 H) 0,96 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 284,0.

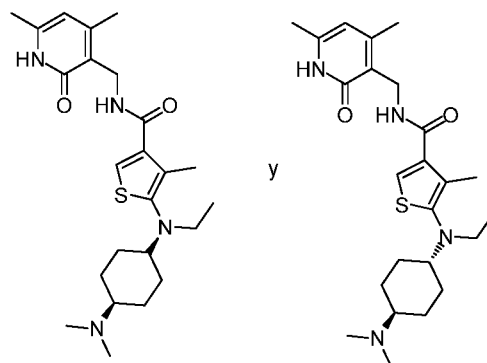
b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



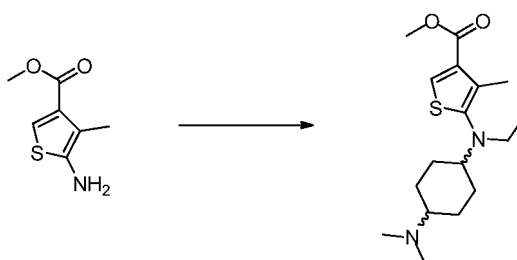
- 5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2d, 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo se convirtió en *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxamida (210 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1 H) 7,97 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,23 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 3,83 (dd, *J* = 11,75, 2,40 Hz, 2 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 2,88 - 2,96 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,69 (dd, *J* = 12,38, 1,52 Hz, 2 H) 1,34 - 1,44 (m, 2 H) 0,87 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 404,1.

Ejemplos 7 y 8

- 10 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 7) y *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 8)

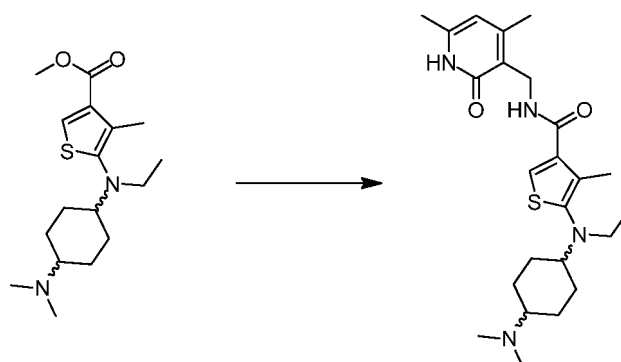


- a) 5-((-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)



- 15 A una solución de 5-amino-4-metilthiofeno-3-carboxilato de metilo (290 mg, 1,694 mmol) en DCE (10 ml) se añadieron AcOH (0,194 ml, 3,39 mmol) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (263 mg, 1,863 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 40 min, momento en el que se añadió NaBH(OAc)₃ (1436 mg, 6,78 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 30 min, momento en el que se añadieron acetaldehído (0,115 ml, 2,03 mmol) y más NaBH(OAc)₃ (359 mg, 1,69 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se inactivó con NaHCO₃, se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar una mezcla de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxamida y *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxamida (590 mg, 1,81 mmol) en forma de un aceite de color pardo. EM(EN) [M+H]⁺ 325,1

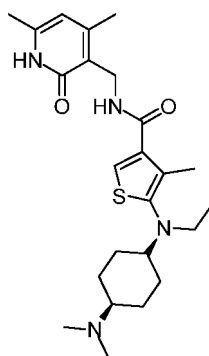
- 25 b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metilthiofeno-3-carboxamida (mezcla de isómeros *cis* y *trans*)



5 A una solución en bruto de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de metilo (590 mg, 1,81 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (2,18 ml, 10,91 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 40 °C, momento en el que se añadió HCl 6 N (1,81 ml, 10,91 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo.

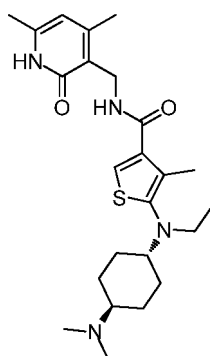
10 A una solución del residuo en bruto procedente de lo anterior en DMSO (10 ml) se añadieron NMM (1,00 ml, 9,09 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (332 mg, 2,18 mmol), seguido de EDC (697 mg, 3,64 mmol), HOBT (555 mg, 3,64 mmol) y más NMM (1,00 ml, 9,09 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se purificó directamente por HPLC Gilson de fase inversa (5-80 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75 x 30 mm ID S-5 um, columna 12 nM). El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaOH 0,1 N. Los extractos orgánicos se concentraron, se diluyeron con DCM y se concentraron para proporcionar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida (440 mg) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

15 La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC (Gilson; columna IC 20 x 250 mm; 20 ml/min; 30:70 de MeOH:CH₃CN con 0,1 % de isopropilamina) y los isómeros se separaron. Las fracciones del pico 1 (tiempo de retención = 7,3 min) se concentraron para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 7; 65 mg, 7,64 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



20 Pureza isomérica > 99,5 %. EM(EN) [M+H]⁺ 445,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,67 (s a, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,36 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 5,96 (s, 1 H) 4,52 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 2,95 (c, J = 7,07 Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,28 (s, 9 H) 2,16 (d, J = 3,54 Hz, 1 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,42 - 1,49 (m, 4 H) 0,91 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). Experimentos de RMN adicionales (NOE) confirmaron la estereoquímica *cis*.

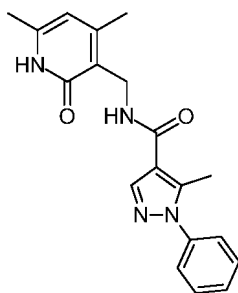
25 Las fracciones del pico 2 (tiempo de retención = 9,5 min) se concentraron para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo 8; 210 mg, 24,68 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



- Pureza isomérica > 99,5 %. EM(EN) [M+H]⁺ 445,2 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,85 (s a, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,36 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 5,96 (s, 1 H) 4,52 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 2,93 - 2,98 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 2,28 - 2,30 (m, 9 H) 2,26 (s, 3 H) 2,10-2,13 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 5 H) 1,21 - 1,31 (m, 4 H) 0,92 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). Experimentos de RMN adicionales (NOE) confirmaron la estereoquímica *trans*.

Ejemplo 9

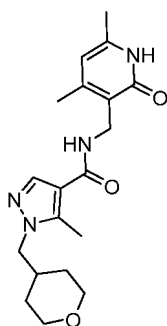
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



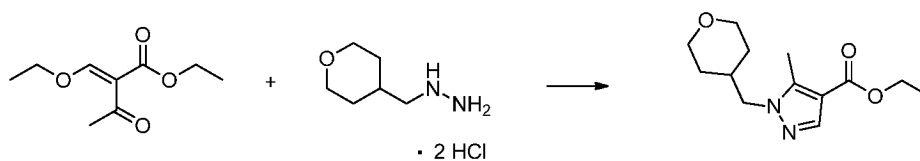
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía una barra agitadora se introdujeron ácido 5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (202 mg, 1,000 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (225 mg, 1,200 mmol), HOAT (272 mg, 2,000 mmol), EDC (383 mg, 2,000 mmol), seguido de DMSO (5 ml). Los contenidos fueron de color pardo claro y heterogéneos. A la mezcla de reacción se añadió NMM (0,440 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a TA durante 20 h, momento en el que se añadió agua (30 ml). Los contenidos se agitaron durante 30 min, momento en el que la reacción se filtró al vacío para proporcionar un sólido de color castaño claro y un filtrado de color amarillento. El sólido se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (280 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un polvo blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,12 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 4,27 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 5,87 (s, 1 H) 7,44 - 7,58 (m, 5 H) 7,98 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 337,2.

Ejemplo 10

- N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

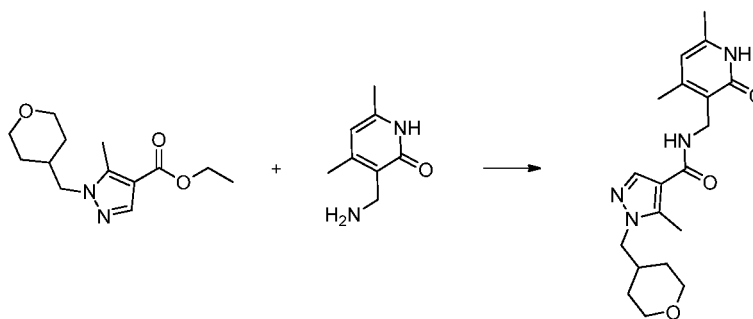


- a) 5-Metil-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



Una mezcla de diclorhidrato de ((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)hidrazina (1 g, 4,92 mmol) y 2-(etoximetileno)-3-oxobutanoato de (E)-etilo (1,834 g, 9,85 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, momento en el que el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Varian 9711F, 0-100 % de EtOAc/hexanos, SF25-40 g, 25 min) para dar 5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,785 mmol, 15,94 % de rendimiento) en forma de un aceite. Las fracciones no puras se evaporaron por separado para dar un producto adicional y menos puro (750 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1 H) 4,28 - 4,33 (m, 2 H) 3,95 - 4,02 (m, 4 H) 3,37 (td, *J* = 11,62, 2,02 Hz, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 2,19 - 2,29 (m, 1 H) 1,48 - 1,53 (m, 2 H) 1,35 - 1,45 (m, 5 H). EM(EN) [M+H]⁺ 253,1.

- 10 b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

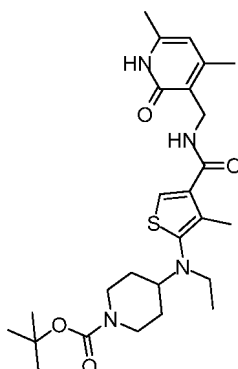


- 15 A una solución de 5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,872 mmol) en MeOH se añadió NaOH 5 N (1,046 ml, 5,23 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 8 h, momento en el que se dejó enfriar a TA y se diluyó con HCl 6 N (0,872 ml, 5,23 mmol). La mezcla se concentró, se diluyó con DCM y se concentró de nuevo.

- 20 A una solución del residuo en bruto en DMSO (5 ml) se añadió NMM (0,479 ml, 4,36 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (159 mg, 1,046 mmol), EDC (201 mg, 1,046 mmol), HOBT (160 mg, 1,046 mmol) y más NMM (0,479 ml, 4,36 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 12 h, momento en el que se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson; 5-55 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, columna YMC ODS-A C18 75x30 mm ID S-5 um). El residuo se repartió entre EtOAc/MeOH y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se concentró y el residuo se trituroó con DCM para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (55 mg, 0,146 mmol, 16,72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,31 - 11,54 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,79 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 4,21 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,91 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 3,81 (dd, *J* = 11,37, 2,78 Hz, 2 H) 3,22 (td, *J* = 11,56, 1,89 Hz, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,99-2,05 (m, 1 H) 1,33 - 1,39 (m, 2 H) 1,20-1,30 (m, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 359,2. Estudios de RMN adicionales (NOE) confirmaron la estructura asignada.

Ejemplo 11

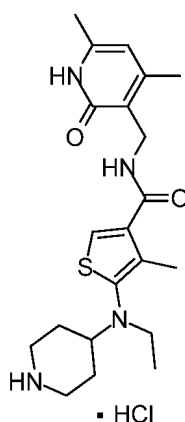
- 30 4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 A una solución de ácido 5-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (200 mg, 0,543 mmol), preparado siguiendo los procedimientos generales de Ejemplos 2c y 2d (usando 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un material de partida), en DMSO (2 ml) y DMF (4 ml) se añadió EDC (125 mg, 0,651 mmol), seguido de HOBT (100 mg, 0,651 mmol). Después de 10 min, se añadió TEA (0,303 ml, 2,171 mmol) y la solución se mantuvo durante 18 h a TA. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtOH:EtOAc) para dar 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0,321 mmol, 59,2 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,55 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,39-4,54 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 13,14 Hz, 2H), 2,95-3,07 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 11,37 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (dc, *J* = 4,29, 12,04 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 503,4.

Ejemplo 12

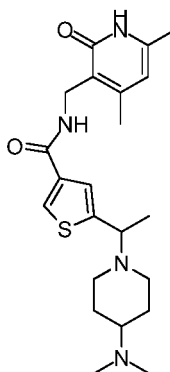
Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



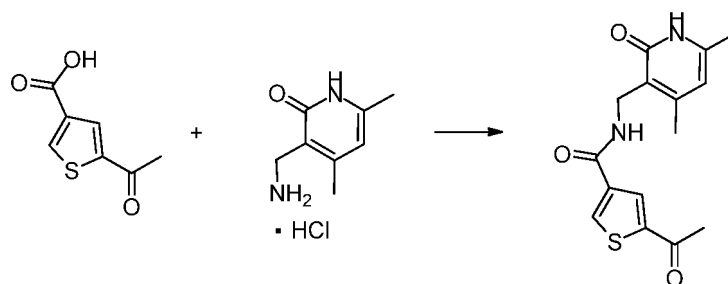
15 Una mezcla de 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,298 mmol) en HCl 1 M (5 ml, 5,00 mmol) se calentó a reflujo durante 5 min, momento en el que la mezcla de reacción se evaporó. *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (120 mg, 0,260 mmol, 87 % de rendimiento) se aisló como su sal de clorhidrato de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,88 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,63 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H), 3,41 (td, *J* = 3,38, 13,20 Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (dd, *J* = 2,02, 13,89 Hz, 2H), 1,62-1,83 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 403,4.

Ejemplo 13

25 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofeno-3-carboxamida

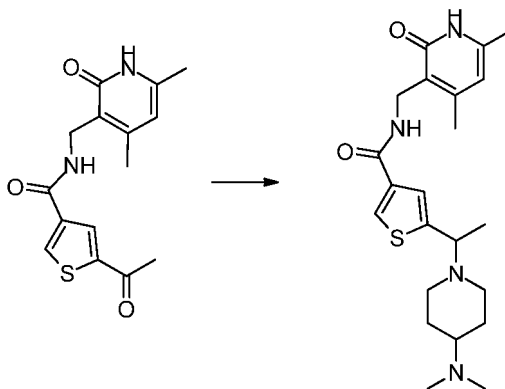


(a) 5-Acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida



5 Una mezcla de ácido 5-acetiltiéfeno-3-carboxílico (300 mg, 1,763 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (399 mg, 2,115 mmol), HOAt (360 mg, 2,64 mmol), EDC (507 mg, 2,64 mmol) y NMM (0,581 ml, 5,29 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a TA durante una noche. El análisis por CL-EM indicó una conversión completa, por lo que la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se agitó durante 30 min, después se filtró y se lavó con agua (50 ml). El residuo se secó al vacío durante 2 h, después en un horno de vacío durante una noche para proporcionar 5-acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiéfeno-3-carboxamida (481 mg, 90 %) como un sólido de color beige pálido. EM(EN) $[M+H]^+$ 305.

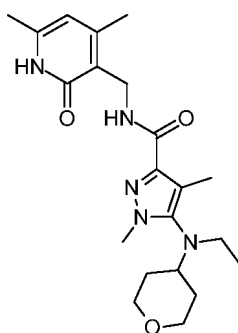
(b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiéfeno-3-carboxamida



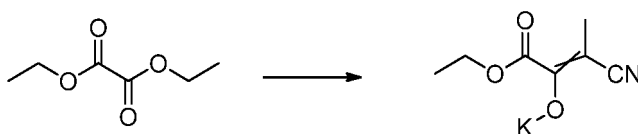
10 A una solución de 5-acetil-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiéfeno-3-carboxamida (176 mg, 0,578 mmol) en THF (10 ml) se añadió *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (222 mg, 1,735 mmol) y $Ti(OCH(CH_3)_2)_4$ (0,508 ml, 1,735 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se añadió $NaBH_4$ (65,6 mg, 1,735 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió MeOH (1 ml), seguido de una porción adicional de $NaBH_4$ (65,6 mg, 1,735 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más. La reacción se vertió en agua (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (instrumento Gilson, software Trilution, columna Waters SunFire Prep C18 OBD 5 μ m, 19x50 mm, usando 5-30 % de CH_3CN en agua con TFA al 0,1 %) y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho (de carbonato) Silicycle (1 g) para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiéfeno-3-carboxamida (26 mg, 10,79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,44 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,99 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (d, $J = 4,80$ Hz, 2H), 3,81 - 3,94 (m, 1H), 2,83 (s a, 1H), 2,69 - 2,77 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,07 - 2,10 (m, 1H), 1,90 - 2,02 (m, 2H), 1,64 - 1,77 (m, 2H), 1,20 - 1,40 (m, 5H). EM(EN) $[M+H]^+$ 417.

Ejemplo 14

N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamida

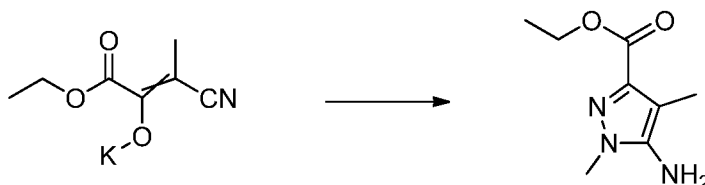


a) 3-Ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato potásico



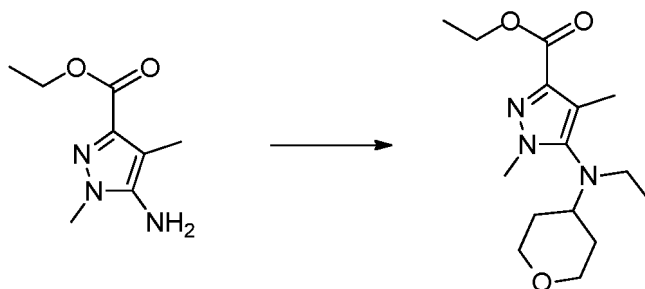
5 A un vial para microondas de 20 ml se añadió 576 mg de KOEt y EtOH (12 ml). Después de todo el KOEt se disolviera, se añadió oxalato de dietilo (928 μ l, 6,84 mmol) (se formó inmediatamente un precipitado). A la mezcla se le añadió propiononitrilo (0,522 μ l, 6,84 mmol) y el vial para microondas se tapó y se calentó a 120 °C durante 16 h. Esto se repitió para otros 7 viales de reacción. Los contenidos de todos los ocho viales se combinaron y se filtraron. El filtrado se concentró para dar 3,87 g de 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato potásico en bruto.

b) 5-Amino-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



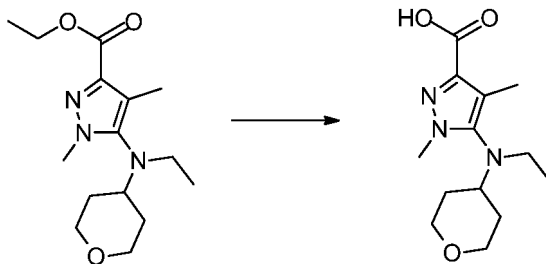
10 Una solución de 3-ciano-1-etoxi-1-oxobut-2-en-2-olato potásico (3,87 g, 20,03 mmol), metilhidrazina (1,054 ml, 20,03 mmol) y HCl 1 M (0,608 ml, 20,03 mmol) en EtOH (40 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se añadió NaHCO_3 saturado hasta hacerla básica. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 5-amino-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (930 mg, 25 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 3,18 - 3,53 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,39 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184,0.

c) 5-[Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



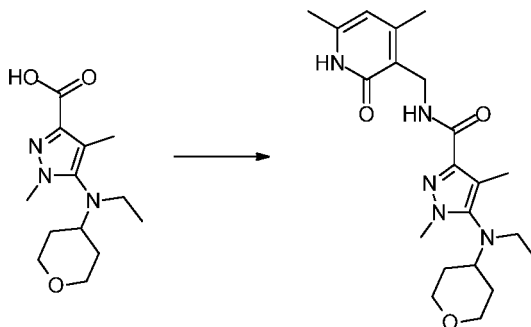
20 Una solución de 5-amino-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (516 mg, 2,82 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (310 mg, 3,10 mmol) en DCE (25 ml) y AcOH (0,322 ml, 5,63 mmol) se agitó a TA durante 20 min. A la solución se añadió en porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2388 mg, 11,27 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 min. Se añadió acetaldehído (0,191 ml, 3,38 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h, momento en el que se inactivó con NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (0 % a 50 % de EtOAc:Hex; 50 g de columna de gel de sílice HP) para dar 5-[etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (590 mg, 70,9 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,38 - 1,56 (m, 5 H) 2,25 (s, 3 H) 3,12 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 3,21 (tt, $J = 10,99, 4,04$ Hz, 1 H) 3,37 (td, $J = 11,81, 1,39$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,90 - 4,05 (m, 2 H) 4,40 (c, 2 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,2.

d) Ácido 5-[etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico



Una solución de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (580 mg, 1,964 mmol) y NaOH 1 M (2,356 ml, 2,356 mmol) en agua (20 ml) y EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó mediante la adición de HCl 1 N, después se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ácido 5-[etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (523 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, 3 H) 1,31 - 2,00 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 3,13 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,18 - 3,29 (m, 1 H) 3,39 (td, *J* = 11,87, 2,02 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,99 (d, *J* = 10,86 Hz, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 268,1.

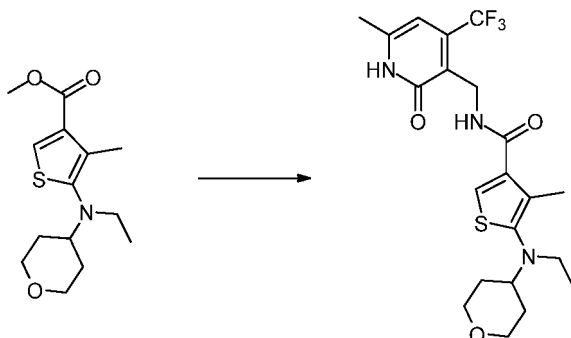
10 e) *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida



15 Ácido 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (208 mg, 0,778 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (176 mg, 0,934 mmol), HOAt (212 mg, 1,556 mmol), EDC (298 mg, 1,556 mmol) y NMM (0,342 ml, 3,11 mmol) se añadieron a DMSO (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida (0 % a 100 % de EtOAc:Hex; después 0 % a 20 % de MeOH:DCM; 10 g de columna de gel de sílice HP) para dar *N*-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-5-[etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino]-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (240 mg, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, *J* = 7,20 Hz, 6 H) 1,32 - 1,58 (m, 4 H) 2,29 (s, 6 H) 2,37 (s, 6 H) 2,39 (s, 6 H) 3,09 (c, *J* = 7,07 Hz, 4 H) 3,18 (tt, *J* = 10,99, 4,04 Hz, 2 H) 3,35 (t, *J* = 11,37 Hz, 3 H) 3,64 (s, 5 H) 3,94 (d, *J* = 9,85 Hz, 3 H) 4,52 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H) 5,93 (s, 1 H) 7,91 (t, *J* = 6,06 Hz, 1 H) 12,97 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 402,3.

Ejemplo 15

25 5-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida



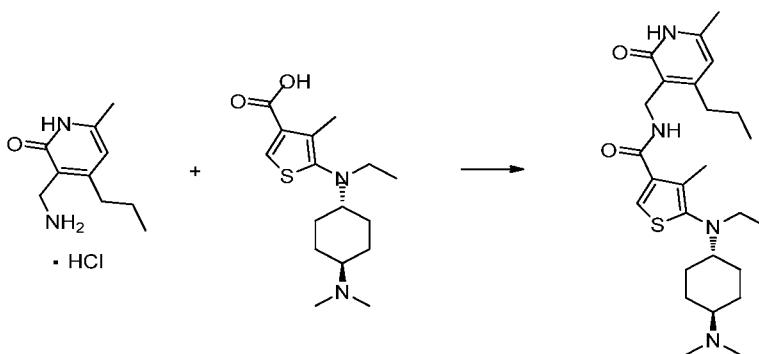
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 6, pero sustituyendo 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona por

3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona, el material del título se sintetizó (30 mg, 11 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (s a, 1H) 8,55 (s a, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 4,30 (d, *J* = 3,79 Hz, 2 H) 3,83 (dd, *J* = 11,37, 2,53 Hz, 2 H) 3,22 - 3,27 (m, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 1,69 (dd, *J* = 12,25, 1,89 Hz, 2 H) 1,39 (td, *J* = 11,87, 7,83 Hz, 2 H) 0,85 - 0,89 (m, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 458,2.

5

Ejemplo 16

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida



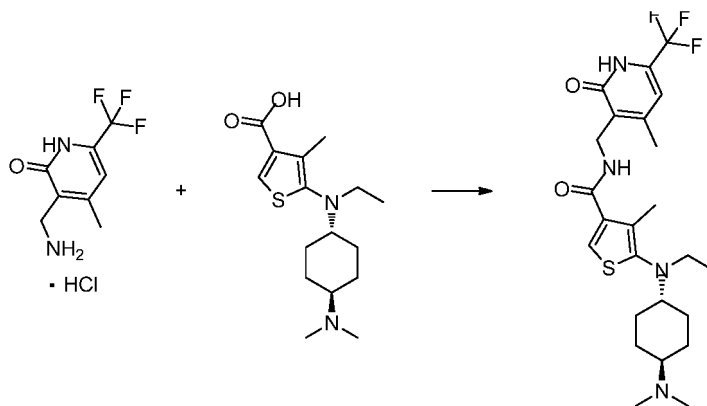
10 Un recipiente de reacción se cargó con lo siguiente como sólidos: ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,174 g, 0,280 mmol), HOAt (0,046 g, 0,336 mmol), EDC (0,064 g, 0,336 mmol) y clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (0,079 g, 0,364 mmol). Se añadió DMSO (3,0 ml), seguido de NMM (0,185 ml, 1,681 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h, momento en el que se diluyó con agua (30 ml), se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante 15 min. Los sólidos precipitaron. El pH se ajustó a 10,9 con la adición de NH₄OH concentrado, después se extrajo con DCM/MeOH/NH₄OH - 90/10/1 (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se pre-absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de sílice de 4 g; Gradiente de B: 8-95 %; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH) para dar 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida (85 mg, 0,176 mmol, 62,9 % de rendimiento)

15

20 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s a, 1H), 7,92 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,90 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,61 - 2,72 (m, 1H), 2,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,08 - 2,15 (m, 12H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 1,85 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,11 - 1,27 (m, 4H), 1,11 (s, 1H), 0,84 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 473,3.

25 Ejemplo 17

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida



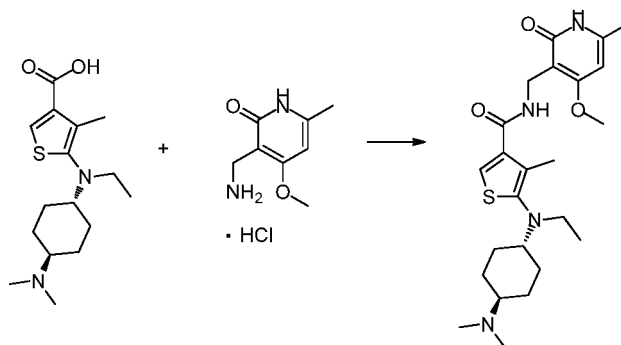
30 Un recipiente de reacción se cargó con lo siguiente como sólidos: ácido 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,170 g, 0,274 mmol), HOAt (0,045 g, 0,329 mmol), EDC (0,063 g, 0,329 mmol) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metil-6-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (0,086 g, 0,356 mmol). Se añadió DMSO (3,0 ml), seguido de NMM (0,181 ml, 1,643 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción agitada se diluyó lentamente con agua (~12 ml) y después se colocó en un congelador durante 30 min. El pH se ajustó a 9,1 con NH₄OH concentrado y se filtró. Los sólidos se recogieron, se lavaron con

una pequeña cantidad de agua y se secaron al aire durante 15 min. El residuo se disolvió en DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido fluido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de sílice de 4 g; Gradiente de B: 8-100 %; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH) proporcionó

5 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida (58 mg, 0,111 mmol, 40,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco a continuación de la trituración con TBME. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s a, 1H), 8,24 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,91 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,10 - 2,16 (m, 9H), 2,04 (s a, 1H), 1,84 (s a, 2H), 1,78 (s a, 2H), 1,11 - 1,21 (m, 4H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 473,3.

10 Ejemplo 18

5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

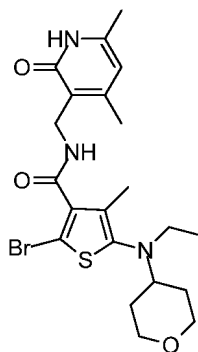


15 Un recipiente de reacción se cargó con los siguientes sólidos: ácido 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,24 g, 0,387 mmol), HOAt (0,063 g, 0,464 mmol), EDC (0,089 g, 0,464 mmol) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,095 g, 0,464 mmol). La mezcla se diluyó con DMF (5 ml), seguido de NMM (0,170 ml, 1,546 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que la reacción se hubo completado (por CL-EM). La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se basificó a pH 11 con NH₄OH concentrado, momento en el que se agitó durante 5 min y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se

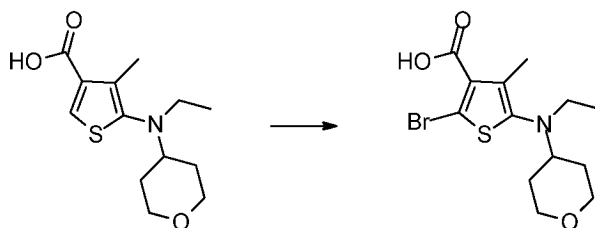
20 secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (columna de sílice de 12 g; Gradiente de B: 8-100 %; A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH) para dar 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-*N*-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (57 mg, 0,118 mmol, 30,4 % de rendimiento) en forma de un sólido (a partir de TBME). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s a, 1H), 7,79 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,91 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,60 - 2,74 (m, 1H), 2,17 - 2,22 (m, 3H), 2,06 - 2,15 (m, 9H), 2,00 (td, *J* = 10,7, 3,3 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,07 - 1,26 (m, 4H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 461.

Ejemplo 19

30 2-Bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

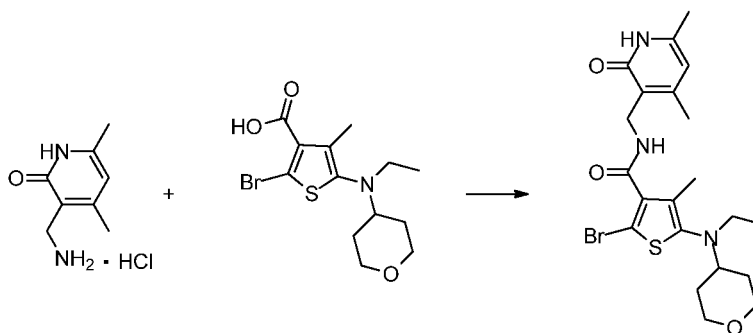


a) Ácido 2-bromo-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



Una solución de ácido 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico (0,580 g, 2,153 mmol) en DMF (5 ml) se trató con NBS (0,383 g, 2,153 mmol) y se agitó bajo argón a TA durante 10 min. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-bromo-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico (0,808 g, 1,856 mmol, 86 % de rendimiento) como un alquitrán oscuro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (s, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 3,22 - 3,32 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 2,57 (s, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 1,30 - 1,47 (m, 2 H) 0,90 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 348, 350.

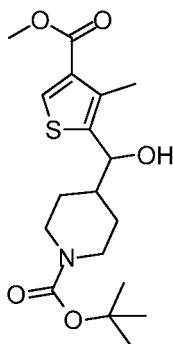
b) 2-Bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxamida



Ácido 2-bromo-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico (0,136 g, 0,391 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,081 g, 0,430 mmol), EDC (0,090 g, 0,469 mmol) y HOAt (0,064 g, 0,469 mmol) se combinaron en DMF (3 ml) y NMM (0,172 ml, 1,562 mmol). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con argón, se selló y se agitó a TA durante 2 h. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO₄. La solución resultante se concentró para dar un alquitrán de color naranja espeso y se purificó usando un ISCO Combiflash Rf (carga líquida) sobre 12 g de sílice usando un gradiente de CHCl₃ : MeOH con 1 % de NH₄OH (0-5 %). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron hasta dar un aceite que se evaporó del CHCl₃ para proporcionar 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxamida (0,109 g, 0,217 mmol, 55,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,64 (s, 1 H) 7,11 - 7,23 (m, 1 H) 5,98 (s, 1 H) 4,57 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H) 3,90 - 4,03 (m, 2 H) 3,28 - 3,42 (m, 2 H) 2,83 - 2,99 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,69 - 1,80 (m, 2 H) 1,44 - 1,65 (m, 2 H) 0,97 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 482, 484.

25 Ejemplo 20

4-((4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metilthiophen-2-il)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

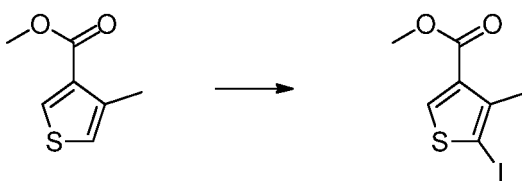


a) 4-Metilthiopheno-3-carboxilato de metilo



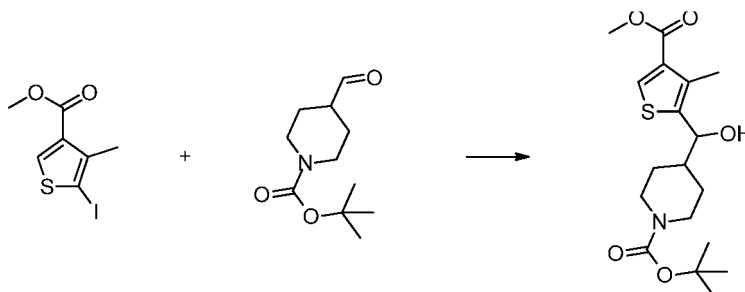
5 A MeOH (100 ml) con agitación a 0 °C en un baño de hielo se añadió lentamente, dejándolo caer por el lado del matraz, SOCl₂ (10 ml, 137 mmol). El matraz se aclaró con MeOH y se agitó durante 15 min. Se añadió ácido 4-metilthiopheno-3-carboxílico (5,0 g, 35,2 mmol) y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, momento en el que se dejó enfriar a TA. La reacción se evaporó al vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (4,68 g, 30,0 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, J = 1,1, 3,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,49 (d, J = 1,0 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 156,9.

10 b) 5-Yodo-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo



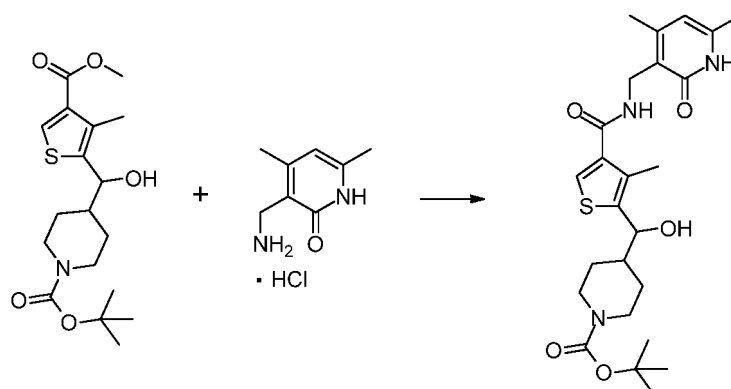
15 A una solución de 4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,40 mmol) en DMF (25 ml) se añadió NIS (2,5 g, 11,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h, momento en el que se dejó enfriar a TA y se evaporó a sequedad al vacío (para retirar la mayoría del DMF). El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10 % de EtOAc en hexanos) dio 5-yodo-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (0,86 g, 3,05 mmol, 47,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 282,9.

c) 4-(Hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metilthiopen-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,54 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota complejo 1,3 N de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio en THF (3,0 ml, 3,90 mmol). La reacción se mantuvo durante 1 h, momento en el que se añadió una solución de *N*-Boc-4-piperidinacetaldehído (1,0 g, 4,69 mmol) en THF (5 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 25 30 min, momento en el que se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 10 a 50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metilthiopen-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,84 g, 2,273 mmol, 64,1 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1 H), 4,77 (dd, J = 3,0, 8,1 Hz, 1 H), 4,27 - 4,01 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,76 - 2,55 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,14 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 2,08 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 1,87 - 1,73 (m, J = 3,7, 3,7, 3,7, 7,9, 7,9, 11,7 Hz, 1 H), 1,48 (s a, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,40 - 1,25 (m, 2 H), 1,24 - 1,11 (m, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 252,1 (-Boc-H₂O), [M+Na]⁺ 392,2.

d) 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metilthiopen-2-il)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

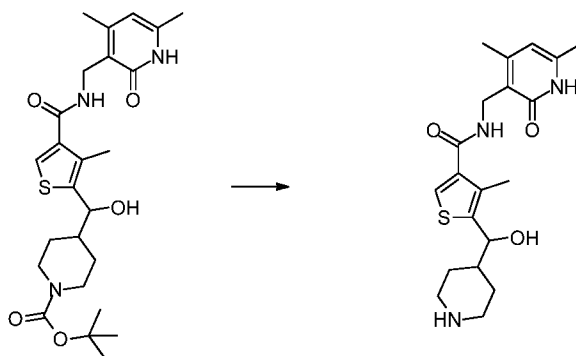


5 A una solución de 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,83 g, 2,246 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió NaOH 1 N (5 ml, 5,00 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, momento en el que se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1 N (5,0 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

10 Al residuo anterior se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,45 g, 2,385 mmol), HOAT (0,31 g, 2,278 mmol) y DCM (25 ml). La suspensión resultante se disgregó con una barra agitadora y después se añadió NMM (270 µl, 2,456 mmol), seguido de base libre de EDC (0,42 g, 2,71 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La suspensión se filtró hasta quedar libre de materiales insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado transparente se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10 % de NH₄OH/MeOH) en DCM. El residuo se trituró con MeOH al 10 %/H₂O, se filtró y se secó al vacío para dar 4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,82 g, 1,675 mmol, 74,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,48 (s a, 1 H), 7,98 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,61 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 4,60 (dd, *J* = 3,3, 7,1 Hz, 1 H), 4,29 - 4,16 (m, 2 H), 4,02 - 3,85 (m, 2 H), 2,70 - 2,54 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,82 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 1,67 - 1,55 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 1,28 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 1,19 - 1,01 (m, *J* = 3,8, 12,4, 12,4, 12,4, 12,4 Hz, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 490,3.

Ejemplo 21

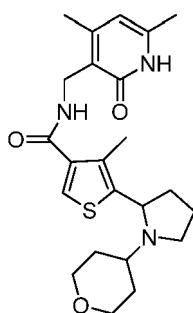
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



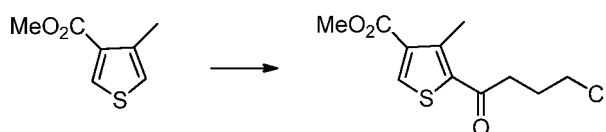
20 A 4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (750 mg, 1,532 mmol) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml, 494 mmol) y MeOH (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 30 min y después se evaporó a sequedad al vacío. La mezcla restante se basificó con Na₂CO₃ 1 N, se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-60 g, 20 a 100 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con Et₂O, se filtraron y se secaron al vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (47 mg, 0,121 mmol, 7,88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (t, *J* = 4,9 Hz, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,52 (s a, 1 H), 4,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,29 - 4,15 (m, 2 H), 3,02 - 2,79 (m, 2 H), 2,43 - 2,28 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 1,88 - 1,62 (m, 2 H), 1,57 - 1,46 (m, 1 H), 1,28 - 1,18 (m, 1 H), 1,17 - 1,01 (m, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 390,1.

Ejemplo 22

35 *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxamida

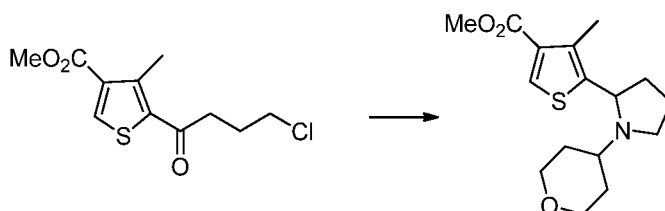


a) 5-(4-Clorobutanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



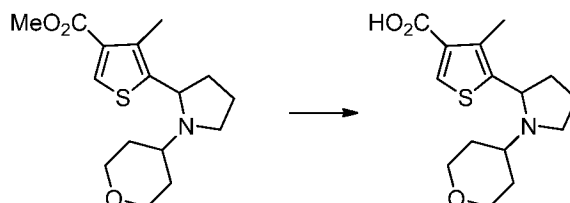
5 A una solución de 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 7,68 mmol) en nitrometano (20 ml) se añadieron cloruro de 4-clorobutanoilo (0,946 ml, 8,45 mmol) y $Zn(OTf)_2$ (0,279 g, 0,768 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se trató con 10 % de solución acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (850 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,63 (s, 3 H), 2,24 (quint., $J = 6,57$ Hz, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,09 (t, $J = 6,95$ Hz, 2 H), 3,69 (t, $J = 6,19$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 8,25 (s, 1 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 261,0.

b) 4-Metil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo



15 A una solución de 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0,690 mmol) en MeOH (3 ml) se añadieron tetrahydro-2H-piran-4-amina (419 mg, 4,14 mmol) y AcOH (0,040 ml, 0,690 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, momento en el que se añadió $NaBH_3CN$ (130 mg, 2,071 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, momento en el que se inactivó con agua, se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-metil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (41 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72 - 1,92 (m, 2 H), 1,99 - 2,18 (m, 2 H), 2,30 - 2,98 (m, 7 H), 3,01 - 3,59 (m, 4 H), 3,73 - 3,96 (m, 3H), 4,12 (d, $J = 6,80$ Hz, 3 H), 4,65 (s a, 1 H), 8,23 (s a, 1 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 310,1.

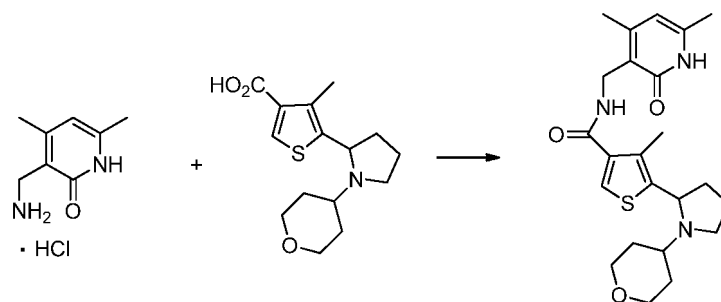
c) Ácido 4-metil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxílico



25 A una solución de 4-metil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,129 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH (0,032 ml, 0,129 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa para dar ácido 4-metil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxílico (30 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 1,60 - 1,80 (m, 3 H), 1,83 - 2,16 (m, 4 H), 2,34 - 2,49 (m, 4 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,88 - 4,07 (m, 2 H), 4,68 (t, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 296,1.

d) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-

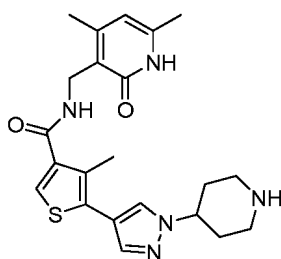
carboxamida



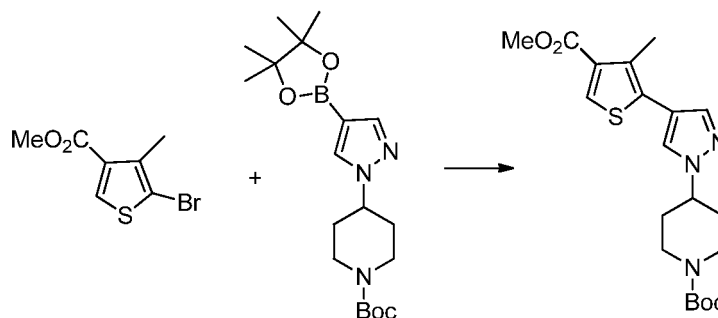
A una solución de ácido 4-metil-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxílico (30 mg, 0,102 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (24,91 mg, 0,132 mmol), NMM (0,067 ml, 0,609 mmol), HOAt (27,6 mg, 0,203 mmol) y EDC (38,9 mg, 0,203 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofeno-3-carboxamida (17 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,76 - 1,90 (m, 3 H), 2,03 (m, 1 H), 2,23 - 2,33 (m, 3 H), 2,40-2,59 (m, 6H), 2,60 - 2,67 (m, 1 H), 3,38 - 3,60 (m, 4 H), 3,64 - 3,76 (m, 1 H), 3,92 - 4,13 (m, 2 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 430,2.

Ejemplo 23

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida

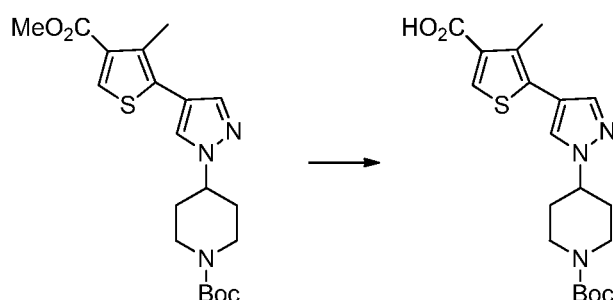


15 a) 4-(4-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



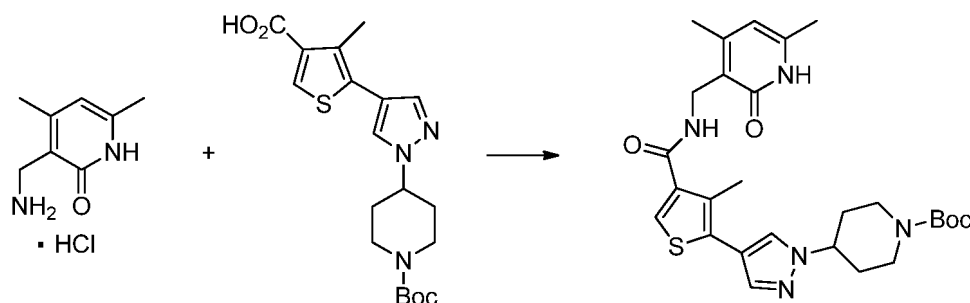
A un tubo para microondas de 10 ml se añadieron 5-bromo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,638 mmol), 4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (313 mg, 0,829 mmol), DMF (4 ml) y solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M (1,436 ml, 2,87 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min mediante burbujeo de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (73,7 mg, 0,064 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 80 °C en condiciones de microondas durante 90 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 - 1,54 (s, 9 H), 1,97 (cd, *J* = 12,25, 4,42 Hz, 2 H), 2,20 (dd, *J* = 12,13, 2,02 Hz, 2 H), 2,45 - 2,56 (m, 3 H), 2,93 (m, 2 H), 3,85 - 3,91 (m, 3 H), 4,24 - 4,42 (m, 3 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 406,2.

b) Ácido 5-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



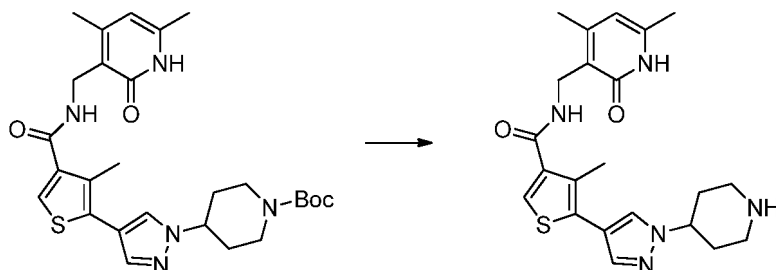
A una solución de 4-(4-(4-(metoxicarbonil)-3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,592 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOH 4 M (0,740 ml, 2,96 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró para retirar el MeOH y el residuo se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar ácido 5-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (195 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 - 1,57 (m, 9 H), 1,98 (cd, *J* = 12,25, 4,42 Hz, 2 H), 2,16 - 2,26 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,93 (s a, 2 H), 4,21 - 4,43 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 392,1.

c) 4-(4-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido 5-(1-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (187 mg, 0,478 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (117 mg, 0,621 mmol), NMM (0,263 ml, 2,388 mmol), EDC (183 mg, 0,955 mmol) y HOAt (130 mg, 0,955 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,42 (s, 9 H), 1,82 (cd, *J* = 12,21, 4,55 Hz, 2 H), 2,01 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,83 - 3,03 (m, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 4,25 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 4,34 - 4,49 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,00 - 8,15 (m, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 526,4.

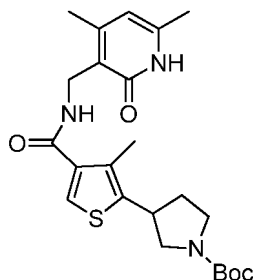
d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida



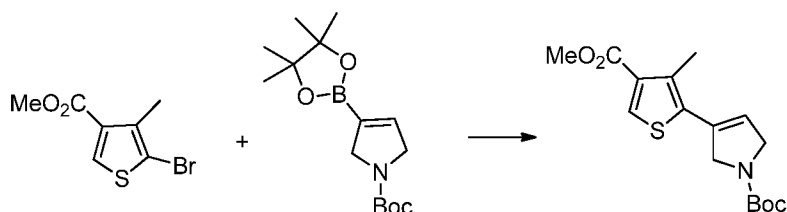
A una suspensión de 4-(4-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-tiofen-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0,086 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida (32 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,09 - 2,27 (m, 10 H), 2,29 - 2,33 (m, 3 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 3,33 - 3,44 (m, 2 H), 4,26 (d, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 4,54 (tt, *J* = 9,95, 4,96 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,13 - 8,26 (m, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 426,2.

Ejemplo 24

3-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

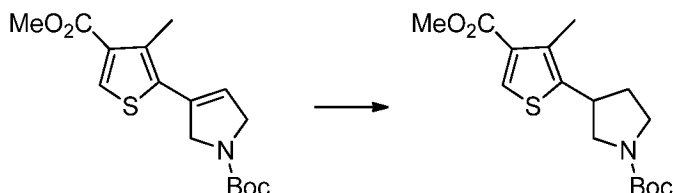


a) 3-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



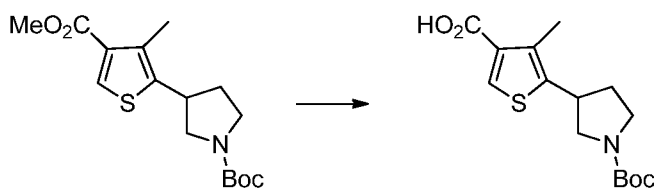
5 A un tubo para microondas de 30 ml se añadieron 5-bromo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,127 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (816 mg, 2,76 mmol), DMF (14 ml) y Na₂CO₃ 2 M (4,79 ml, 9,57 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 5 min mediante burbujeo de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (246 mg, 0,213 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 80 °C en condiciones de microondas durante 90 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (650 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,25 - 4,57 (m, 4 H), 5,95 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 346,2.

b) 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 Una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 1,608 mmol) en MeOH (50 ml) se hidrogenó en un H-Cube a 60 bares y 35 °C usando Pd al 10 %/C (171 mg, 1,608 mmol) durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 - 1,55 (m, 9 H), 2,01 (s, 1 H), 2,29 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 2,44 (s, 3H), 3,10-3,70 (m, 5H), 3,86 (s, 3 H), 7,93 - 8,02 (m, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 348,1.

c) Ácido 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxílico

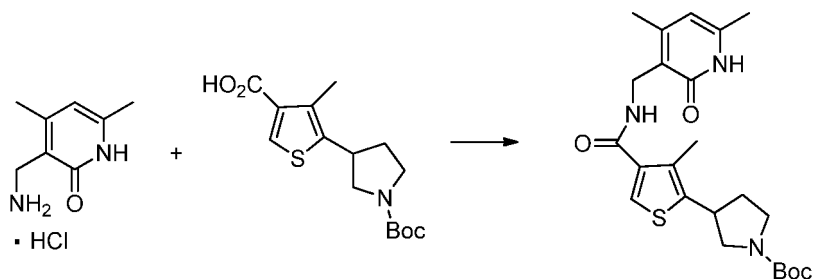


25 A una solución de 3-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (510 mg, 1,567 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió NaOH 4 M (1,959 ml, 7,84 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar ácido 5-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (460 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN

30

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 - 1,63 (m, 9 H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 2,25 - 2,40 (m, 1 H), 2,45 (s a, 3 H), 3,18 - 3,37 (m, 1 H), 3,38 - 3,52 (m, 1 H), 3,54 - 3,99 (m, 3 H), 8,13 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,9.

d) 3-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



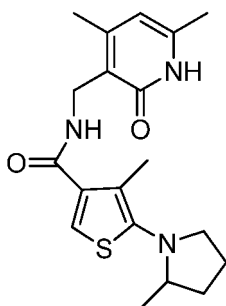
5

A una solución de ácido 5-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (450 mg, 1,445 mmol) en DMSO (4 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (354 mg, 1,879 mmol), NMM (0,794 ml, 7,23 mmol), HOAt (393 mg, 2,89 mmol) y EDC (554 mg, 2,89 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (590 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,41 (d, 9 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 2,07 - 2,29 (m, 10 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,60 - 3,82 (m, 2 H), 4,23 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,02 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2.

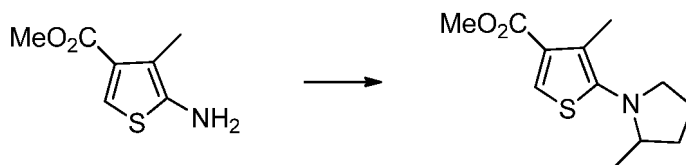
10

Ejemplo 25

15 *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida



a) 4-Metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo

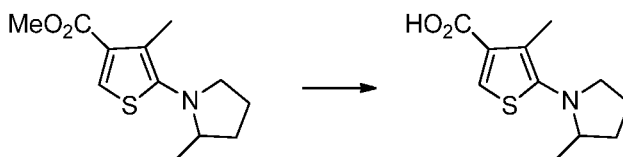


20

A una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,584 mmol) en MeOH (3 ml) se añadieron 5-cloropentan-2-ona (0,802 ml, 7,01 mmol), AcOH (0,067 ml, 1,168 mmol) y NaBH_3CN (184 mg, 2,92 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con agua, se neutralizó usando NaHCO_3 acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (110 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,03 - 1,11 (m, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 1 H), 1,80 - 2,02 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 1 H), 2,29 - 2,41 (m, 3 H), 2,78 - 2,93 (m, 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 1 H), 3,43 (ddd, $J = 9,09, 7,83, 5,05$ Hz, 1 H), 3,79 - 3,90 (m, 3 H), 4,14 (c, 2 H), 7,72 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,0.

25

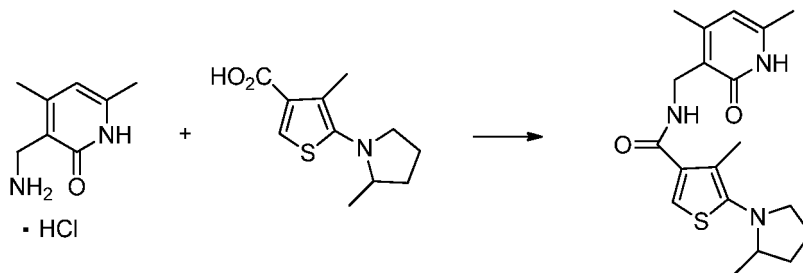
b) Ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxílico



A una solución de 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (110 mg, 0,460 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOH 4 M (0,575 ml, 2,298 mmol), y la mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC de fase inversa para dar ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxílico (72 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,06 (d, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 1 H), 1,83 - 2,05 (m, 2 H), 2,09 - 2,24 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 3 H), 2,85 (td, *J* = 8,72, 7,07 Hz, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 3,43 (ddd, *J* = 9,09, 7,83, 5,05 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 225,9.

5

c) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida



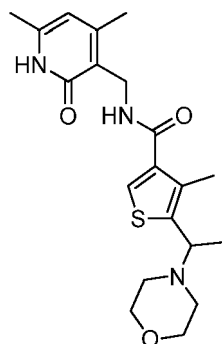
A una solución de ácido 4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxílico (68 mg, 0,302 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (74,0 mg, 0,392 mmol), NMM (0,199 ml, 1,811 mmol), EDC (116 mg, 0,604 mmol) y HOAt (82 mg, 0,604 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó usando HPLC de fase inversa para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida (41 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,99 (d, 3 H), 1,44 - 1,60 (m, 1 H), 1,77 - 1,96 (m, 2 H), 2,04 - 2,22 (m, 10 H), 2,70 - 2,82 (m, 1 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 4,23 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 7,34 - 7,52 (m, 1 H), 7,94 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,48 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 360,2.

10

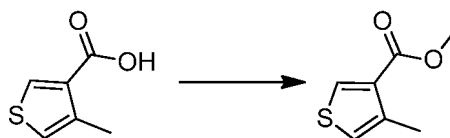
15

Ejemplo 26

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofeno-3-carboxamida



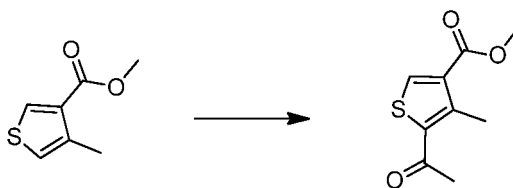
20 a) 4-Metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron ácido 4-metiltiofeno-3-carboxílico (5,0 g, 35,2 mmol) y MeOH (75 ml), seguido de H₂SO₄ (9,37 ml, 176 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a 72 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc/Et₂O (1/2) y se extrajo con HCl 1 N/salmuera (1/2). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (4,3 g, 27,5 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, *J* = 3,28 Hz, 1 H) 6,95 (dd, *J* = 3,41, 1,14 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 156,9.

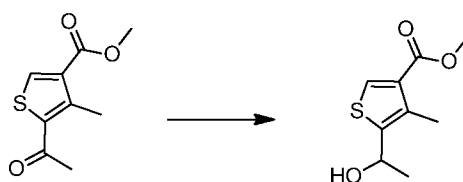
25

b) 5-Acetil-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



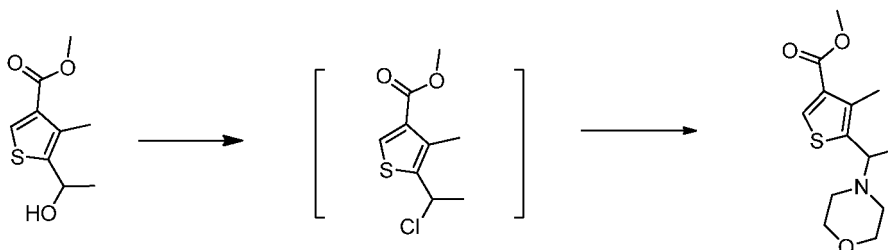
5 Una mezcla de 4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 3,20 mmol), nitrometano (5 ml), $\text{In}(\text{OTf})_3$ (0,090 g, 0,160 mmol), LiClO_4 (0,409 g, 3,84 mmol) y AC_2O (0,302 ml, 3,20 mmol) se calentó a 50 °C durante 40 min. Se añadió agua a la reacción y la solución se separó. El agua se extrajo con DCM y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar 5-acetil-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (549 mg, 2,63 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198,9.

c) 5-(1-Hidroxietil)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo



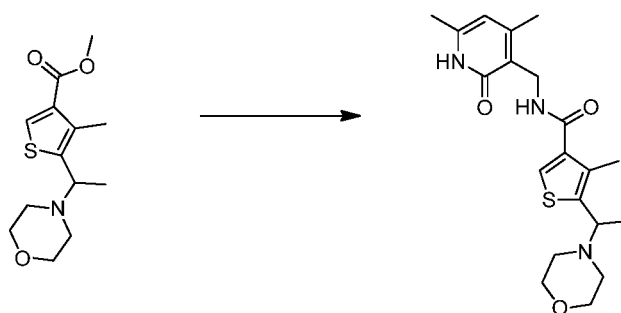
10 A una solución enfriada (0 °C) de 5-acetil-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,513 mmol) en THF (15 ml) se añadió NaBH_4 (34,4 mg, 0,908 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 25 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Varian 971FP, 0-30 % de EtOAc/hexanos, SF25-40 g, 15 min) proporcionó 5-(1-hidroxietil)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1,236 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1 H) 5,23-5,30 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 1,97 (s, 1 H) 1,58 (d, $J = 6,32$ Hz, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 182,9, 200,9.

d) 4-Metil-5-(1-morfolinoetil)thiopheno-3-carboxilato de metilo



20 A una solución de 5-(1-hidroxietil)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (190 mg, 0,949 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl_2 (1,898 ml, 3,80 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se evaporó y se evaporó de nuevo del DCM. Una solución de morfolina (0,331 ml, 3,80 mmol) en CH_3CN (5,00 ml) se añadió al material evaporado en bruto. La reacción se agitó a 65 °C durante 1 h, momento en el que se dejó enfriar a TA y se agitó durante una noche. La reacción se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc. Un sólido se formó y se filtró. El filtrado se evaporó. La purificación por HPLC Gilson de fase inversa (2-40 % de CH_3CN /agua + TFA al 0,1 %, Columna YMC ODS- A C18 75 x30 mm ID S-5um, Columna 12 nM 5 min) proporcionó 4-metil-5-(1-morfolinoetil)thiopheno-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0,668 mmol, 70,4 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente después de aislamiento y extracción en 20 % de MeOH/EtOAc a partir de NaHCO_3 acuoso saturado. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (s, 1 H) 3,72 - 3,79 (m, 4 H) 3,55 (t, $J = 4,67$ Hz, 4 H) 2,42 - 2,49 (m, 2 H) 2,31 - 2,38 (m, 5 H) 1,28 (d, $J = 6,57$ Hz, 3 H) H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,0.

30 e) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)thiopheno-3-carboxamida

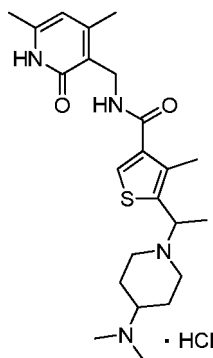


Una mezcla de 4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (180 mg, 0,668 mmol), MeOH (5 ml) y NaOH 5 N (1,337 ml, 6,68 mmol) se calentó a 45 °C durante una noche. La reacción se dejó enfriar a TA y se neutralizó con HCl 6 N (1,114 ml, 6,68 mmol). La mezcla de reacción se evaporó y se evaporó de nuevo del DCM.

- 5 A una solución del residuo en bruto en DMSO (5,00 ml) se añadió NMM (0,367 ml, 3,34 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (153 mg, 1,002 mmol), seguido de EDC (192 mg, 1,002 mmol), HOBT (154 mg, 1,002 mmol) y más NMM (0,367 ml, 3,34 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La purificación por HPLC de fase inversa (5-55 % de CH₃CN/agua + TFA al 0,1 %, Columna YMC ODS-A C18 75x30 mm ID S-5um, Columna 12 nM 6 min)
- 10 proporcionó el producto en bruto deseado, que se aisló extrayendo las fracciones limpias deseadas con MeOH al 10 %/EtOAc a partir de NaHCO₃ acuoso saturado, evaporando los extractos orgánicos y filtrando a partir de 2 ml de MeOH al 10 %/agua para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofeno-3-carboxamida (65 mg, 0,159 mmol, 23,72 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1 H) 7,98 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,23 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,71 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H) 3,54 (t, *J* = 4,55 Hz, 4 H) 2,31 - 2,48 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,26 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H).
- 15 EM(EN) [M+H]⁺ 390,2.

Ejemplo 27

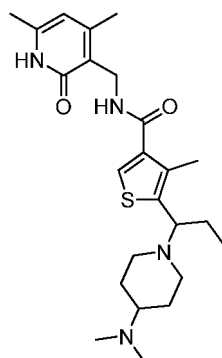
Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



- 20 Siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 26, pero sustituyendo morfolina por *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina en la Etapa d, se aisló *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (50 mg, 0,098 mmol, 34,0 % de rendimiento) como su sal de clorhidrato. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,73 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,15 - 2,28 (m, 7 H) 2,34 (s, 3 H) 2,62 - 2,69 (m, 6 H) 2,76 - 2,84 (m, 1 H) 2,85 - 2,95 (m, 1 H) 3,33 (s a, 1 H) 3,42 (d, *J* = 11,12 Hz, 1 H) 3,78 (s a, 1 H) 4,18 - 4,32 (m, 2 H) 4,93 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,14 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 11,55 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 216,1, 431,3.
- 25

Ejemplo 28

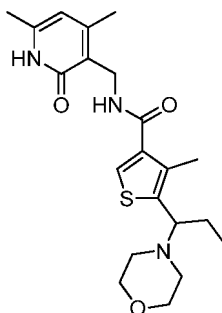
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 26, pero sustituyendo AC₂O por anhídrido propiónico en la Etapa b y morfolina por *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina en la Etapa d, se aisló *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida (65 mg, 0,139 mmol, 25,04 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1 H) 7,99 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,23 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,66 (dd, *J* = 8,84, 5,31 Hz, 1 H) 2,96-3,01 (m, 1 H) 2,76-2,82 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 9 H) 1,85 - 1,97 (m, 4 H) 1,63-1,72 (m, 2 H) 1,49 - 1,56 (m, 1 H) 1,20-1,39 (m, 2 H) 0,73 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 445,3.

Ejemplo 29

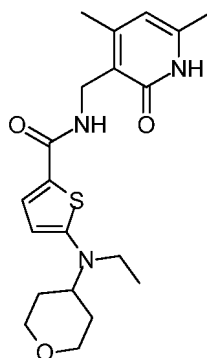
- 10 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofeno-3-carboxamida



- 15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 13, se aisló *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofeno-3-carboxamida (75 mg, 0,177 mmol, 20,85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1 H) 8,00 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,23 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,61 (dd, *J* = 9,09, 4,80 Hz, 1 H) 3,50 - 3,57 (m, 4 H) 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,29 - 2,35 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,93 (ddd, *J* = 13,07, 7,39, 5,05 Hz, 1 H) 1,49 (ddd, *J* = 13,39, 8,97, 7,45 Hz, 1 H) 0,72 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 404,2.

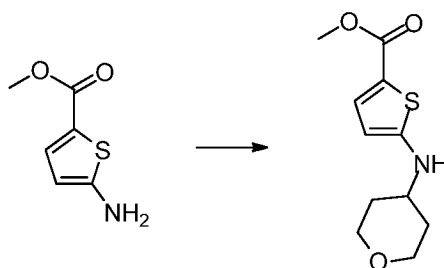
Ejemplo 30

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofeno-2-carboxamida



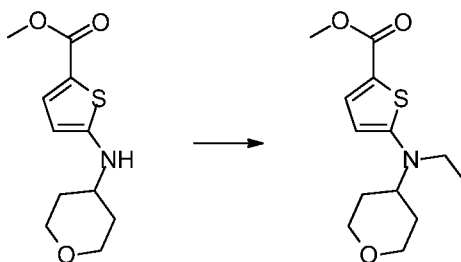
20

a) 5-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)tiofeno-2-carboxilato de metilo



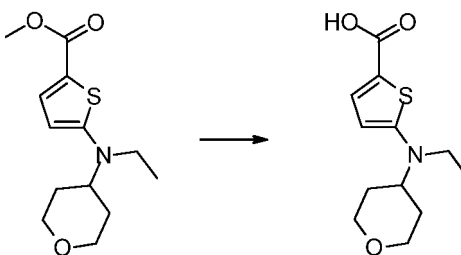
5 A una solución de 5-aminotiopheno-2-carboxilato de metilo (4,5 g, 28,6 mmol) en DCM (80 ml) se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,64 ml, 28,6 mmol), AcOH (1,639 ml, 28,6 mmol) y NaBH(OAc)₃ (8,49 g, 40,1 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h y después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage SNAP 100 g, 10-50 % de EtOAc/hexanos, R_f 0,50 (50 % de EtOAc/hexanos)) para proporcionar 5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxilato de metilo (4,80 g, 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 - 1,62 (m, 2 H), 2,08 - 2,16 (m, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,51 (td, J = 11,62, 2,02 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,98 - 4,07 (m, 2 H), 4,33 - 4,51 (m, 1 H), 5,97 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 4,04 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 241,9.

b) 5-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxilato de metilo



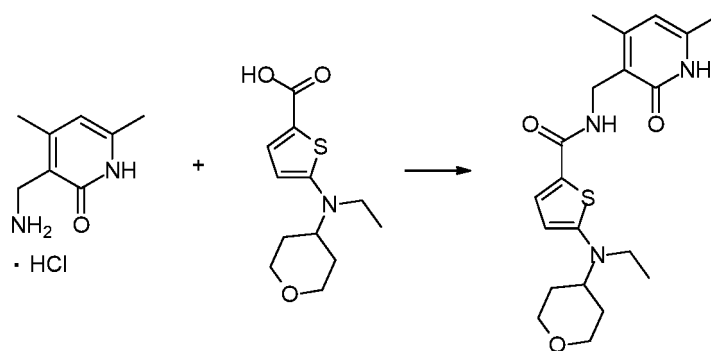
15 A una solución de 5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 11,6 mmol) en DCM (40 ml) se añadió acetaldehído (1,965 ml, 34,8 mmol), AcOH (0,664 ml, 11,6 mmol) y NaBH(OAc)₃ (4,92 g, 23,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 66 h, después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage SNAP 100 g, 0-40 % de EtOAc/hexanos, R_f 0,38 (25 % de EtOAc/hexanos)) para proporcionar 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxilato de metilo (2,27 g, 73 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,24 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,80 - 1,93 (m, 4 H), 3,41 (c, J = 7,07 Hz, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 3,69 - 3,77 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 2 H), 6,01 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 4,55 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 270,4.

c) Ácido 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxílico



25 A una solución de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxilato de metilo (810 mg, 3,01 mmol) en THF (18 ml) se añadió LiOH (9,02 ml, 9,02 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y después se agitó a 80 °C durante 18 h. Después de la concentración, el residuo se suspendió en agua y se acidificó con HCl 6 M. Se añadió 2-metiltetrahidrofurano a la mezcla acidificada y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxílico (600 mg, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (t, J = 6,95 Hz, 3 H), 1,65 - 1,81 (m, 4 H), 3,29 - 3,34 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 3,61 - 3,73 (m, 1 H), 3,87 - 4,01 (m, 2 H), 5,99 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 12,00 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 255,9.

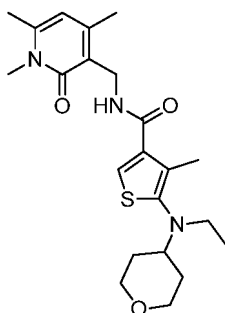
d) N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)tiopheno-2-carboxamida



5 A una solución de ácido 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol) en THF (9 ml) se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (73,6 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,136 ml, 0,78 mmol), EDC (90 mg, 0,47 mmol) y HOBt (72,0 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y después se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa [Phenomenex Luna 5 µm C18, 50 X 30 mm, 10-90 % de CH₃CN (TFA al 0,1 %)/agua (TFA al 0,1 %)]. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se pasaron a través de un cartucho PL-HCO₃ MP SPE. El eluato se concentró parcialmente para precipitar el producto que se filtró y se enjuagó con agua para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tiofeno-2-carboxamida (50 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 1,22 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,79 - 1,88 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,35 - 3,41 (m, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 2 H), 3,64 - 3,77 (m, 1 H), 4,01 - 4,08 (m, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 5,93 (d, *J* = 4,29 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 390,3.

Ejemplo 31

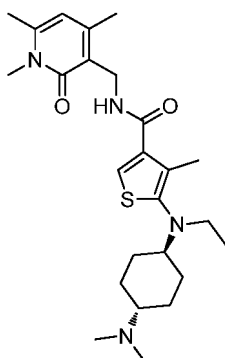
15 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida



20 A una mezcla de ácido 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,10 g, 0,334 mmol), HOAt (0,055 g, 0,401 mmol), EDC (0,077 g, 0,401 mmol) y clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona (0,074 g, 0,368 mmol) en DMF (3 ml) se añadió NMM (0,147 ml, 1,337 mmol) por medio de jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días, momento en el que se diluyó con agua (50 ml). Se añadió NH₄OH concentrado (1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min, después se colocó en un congelador durante 20 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, se secaron al aire durante 5 min y se secaron en un horno de vacío durante 4 h para dar 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida (105 mg, 0,246 mmol, 73,8 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,86 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,38 (cd, *J* = 12,00, 4,42 Hz, 2 H) 1,61 - 1,74 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,86 - 2,97 (m, 3 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,82 (dd, *J* = 11,62, 2,53 Hz, 2 H) 4,26 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 6,02 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,95 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 418,2.

Ejemplo 32

30 5-(((*trans*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida

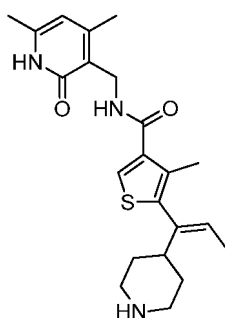


5 A una mezcla de ácido 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxílico (0,24 g, 0,387 mmol), HOAt (0,063 g, 0,464 mmol), EDC (0,089 g, 0,464 mmol) y clorhidrato de 3-(aminometil)-1,4,6-trimetilpiridin-2(1H)-ona (0,086 g, 0,425 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NMM (0,170 ml, 1,546 mmol) por medio de jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, momento en el que se diluyó con agua (50 ml) y se basificó a pH 11 con NH₄OH concentrado. La mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se secó al vacío durante 2 h, momento en el que se disolvió en una pequeña cantidad de DCM. Se añadió gel de sílice y la mezcla se secó al vacío durante 1 h. La purificación del residuo (columna de sílice de Isco de 12 g; Gradiente B: 8-95 %, A:DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH) dio un sólido de color amarillo (131 mg; mezcla de isómeros *trans/cis*).

15 El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Gilson; columna Sunfire 30x75 mm; Gradiente B: 10-45 %, A: agua + TFA al 0,1 %, B: CH₃CN + TFA al 0,1 %). El residuo resultante se disolvió en DCM y se trató con 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH y gel de sílice. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido fluido, que se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice de Isco de 4 g; Gradiente B: 25-100 %, A: DCM, B: 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH) para proporcionar 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida (53 mg, 0,113 mmol, 29,3 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,12 - 1,27 (m, 4 H) 1,74 - 1,82 (m, 2 H) 1,82 - 1,91 (m, 2 H) 2,09 - 2,22 (m, 13 H) 2,30 (s, 3 H) 2,67 (s a, 1 H) 2,90 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 4,26 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 6,02 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,92 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 459,3. Los datos de RMN adicionales fueron consistentes con la estructura asignada (isómero *trans*). No se aisló el isómero *cis* correspondiente.

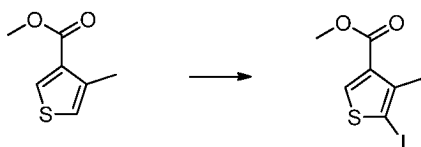
Ejemplo 33

(*E*)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-1-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-3-carboxamida



25

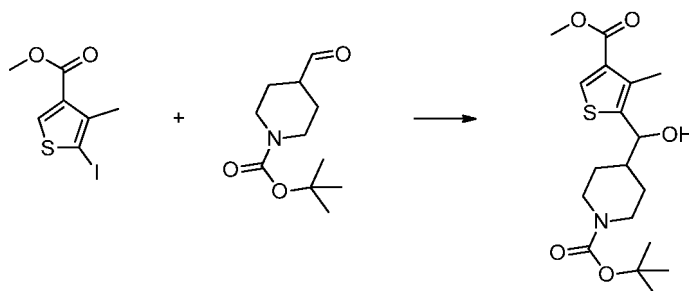
a) 5-Yodo-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo



30 A una solución de 4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,40 mmol) en DMF (25 ml) se añadió NIS (2,5 g, 11,11 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío para retirar la mayoría del DMF. El residuo restante se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 0 a 10 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-yodo-4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,86 g, 3,05 mmol, 47,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H),

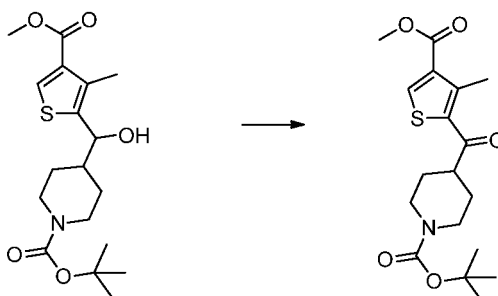
2,47 (s, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 282,9.

b) 4-(Hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



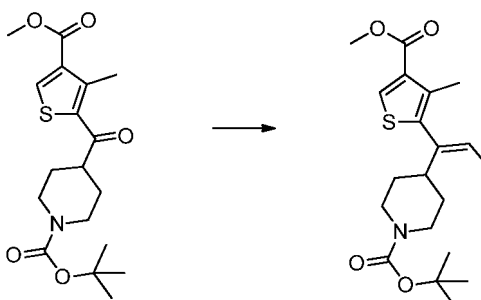
5 A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,54 mmol) en THF (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio 1,3 N en THF (3,0 ml, 3,90 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se añadió una solución de *N*-Boc-4-piperidinacetaldehído (1,0 g, 4,69 mmol) en THF (5 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min, momento en el que se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por
10 cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 10 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,84 g, 2,273 mmol, 64,1 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1 H), 4,77 (dd, *J* = 3,0, 8,1 Hz, 1 H), 4,27 - 4,01 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,76 - 2,55 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,14 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 2,08 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 1,87 - 1,73 (m, *J* = 3,7, 3,7, 3,7, 7,9, 7,9, 11,7 Hz, 1 H), 1,48 (s a, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,40 - 1,25 (m, 2 H), 1,24 - 1,11 (m, 1 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 252,1 (-Boc, -H₂O), $[M+Na]^+$ 392,2.

c) 4-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofeno-2-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



20 A una solución enfriada (0 °C) de 4-(hidroxi(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)metil)piperidina-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 4,60 mmol) y piridina (0,75 ml, 9,27 mmol) en DCM (40 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (2,0 g, 4,72 mmol) en porciones durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. La reacción se concentró al vacío, se recogió en EtOAc y se trató con una solución acuosa de pentahidrato de tiosulfato sódico (9,0 g, 36,3 mmol) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La suspensión se agitó hasta ser casi homogénea (30 min) y se filtró a través de una capa de Celite®. La fase de EtOAc se retiró, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-60 g,
25 10 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofeno-2-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,05 g, 44,1 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,09 (tt, *J* = 3,8, 11,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,88 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). EM(EN) $[M+H]^+$ $[M+Na]^+$ 390,0, 312,0 (-isobutileno).

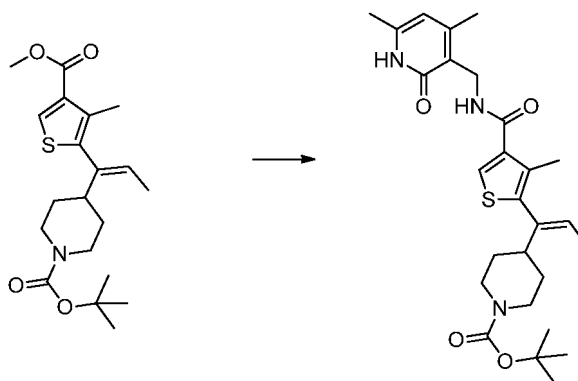
d) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo



30

A una solución enfriada (0 °C) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1,2 g, 3,23 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de *tert*-butóxido potásico (1 N en THF, 3,2 ml, 3,20 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, momento en el que se enfrió a -78 °C. A la reacción, ahora de color naranja brillante, se añadió una solución de 4-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-carbonil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,72 mmol) en THF (5 ml). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad al vacío, se recogió con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, 10 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (0,37 g, 0,975 mmol, 35,8 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente (contaminado con ~10 % del isómero de *Z* olefina). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,71 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,48 (dd, *J* = 1,0, 6,6 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 324,1 (-isobutileno), [M+Na]⁺ 402,0.

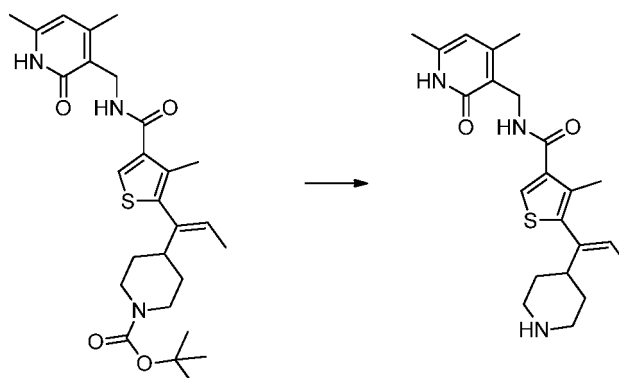
e) 4-(1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (0,36 g, 0,949 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NaOH 1 N (3 ml, 3,00 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, momento en el que se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1 N (3,0 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

Al residuo resultante se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (200 mg, 1,060 mmol), HOAt (130 mg, 0,955 mmol) y DCM (15 ml). La suspensión se disgregó con una barra agitadora. A la suspensión en agitación se añadió NMM (120 µl, 1,091 mmol) seguido de base libre de EDC (180 mg, 1,159 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que la suspensión se filtró hasta quedar libre de materiales insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado transparente se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10 % de EtOH en EtOAc). El residuo sólido se trituró con MeOH al 10 %/H₂O, se filtró y se secó al vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (360 mg, 0,720 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (contaminado con ~10 % del isómero de *Z* olefina). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s a, 1H), 8,04 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,76 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,96 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,17 (dc, *J* = 4,3, 12,4 Hz, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 500,2.

f) (*E*)-*N*-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-5-(-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida

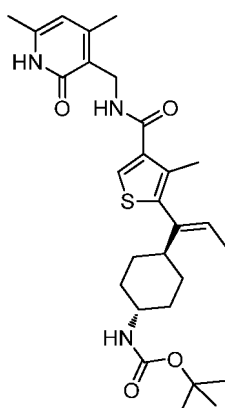


A 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-

carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo (300 mg, 0,600 mmol) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml, 494 mmol) y MeOH (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 30 min, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El material restante se basificó con Na₂CO₃ 1 N, se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 30 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM). El sólido resultante se trituró con Et₂O/éter de pet. y se secó al vacío para dar (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-3-carboxamida (230 mg, 0,576 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (contaminado con ~10 % del isómero de *Z* olefina). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 3H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (dt, *J* = 9,0, 12,3 Hz, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 400,1.

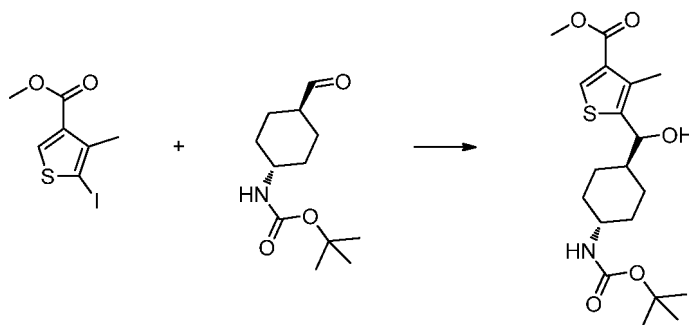
Ejemplo 34

((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



15

a) 5-(((*trans*)-4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



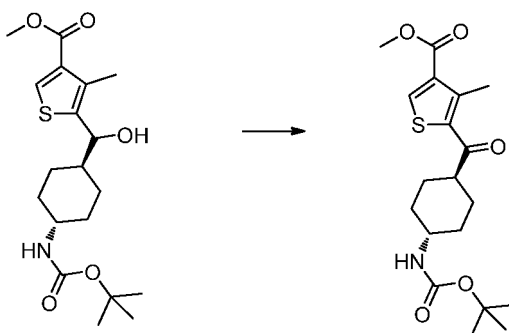
20

25

A una solución enfriada (-78 °C) de 5-yodo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,09 mmol) en THF (25 ml) a en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio 1,3 N en THF (6,0 ml, 7,80 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se añadió una solución de ((*trans*)-4-formilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (2,0 g, 8,80 mmol) en THF (5 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 45 min, momento en el que se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se dejó calentar a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 15 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,78 g, 2,034 mmol, 28,7 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 4,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,39 (s a, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 - 0,98 (m, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 266,0 (-Boc, -H₂O), [M+Na]⁺ 406,1.

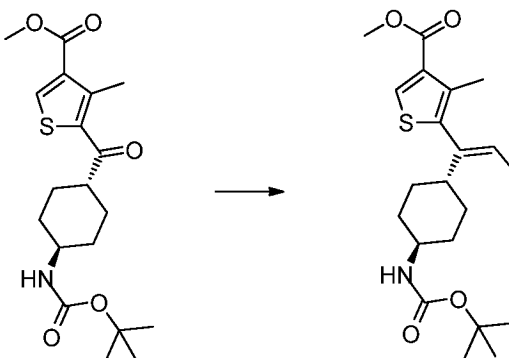
30

b) 5-(((*trans*)-4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarbolil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



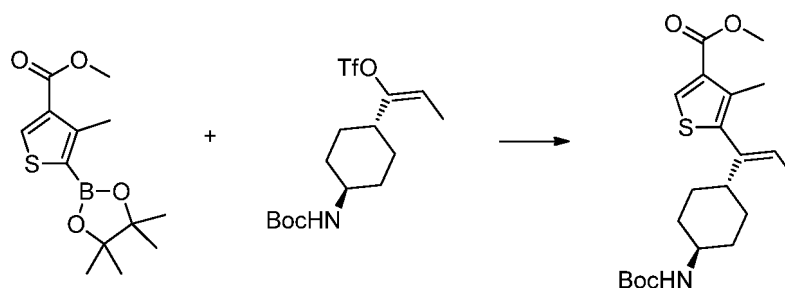
5 A una solución enfriada (0 °C) de 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (2,1 g, 5,48 mmol) y piridina (0,9 ml, 11,13 mmol) en DCM (50 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,5 g, 5,89 mmol) en porciones durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h, momento en el que se concentró al vacío, se recogió en EtOAc y se trató con una solución acuosa de pentahidrato de tiosulfato sódico (10,0 g, 40,3 mmol) y NaHCO₃ saturado (50 ml). La suspensión se agitó hasta ser casi homogénea (30 min), momento en el que se filtró a través de una capa de Celite®. La fase de EtOAc se retiró, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold columna, 0 a 5 % de EtOAc en DCM). El sólido resultante se trituró con 10 % de EtOAc en hexanos y se secó al vacío para dar 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarbonil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,07 g, 2,80 mmol, 51,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s a, 1H), 2,89 (tt, *J* = 3,4, 11,8 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,16 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,00 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,29 - 1,17 (m, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 326,0 (-isobutileno), [M+Na]⁺ 404,1.

c1) 5-((*E*)-1-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



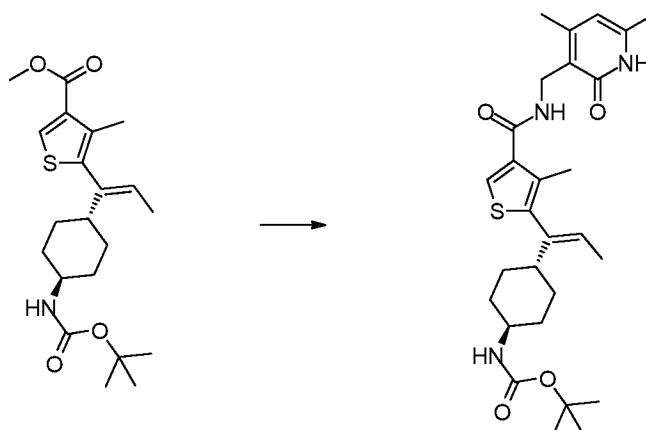
20 A una solución enfriada (0 °C) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1,2 g, 3,23 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de *tert*-butóxido potásico (1 N en THF, 3,0 ml, 3,00 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h, momento en el que se enfrió a -78 °C. A la reacción de color naranja brillante se añadió una solución de 5-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexanocarbonil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,62 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, se dejó calentar a 0 °C en un baño de hielo, se agitó durante 1 h y se dejó calentar lentamente a TA durante una noche. La reacción se evaporó a sequedad al vacío, se recogió en EtOAc, se lavó con NH₄Cl acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 10 a 40 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 5-((*E*)-1-(((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (480 mg, 1,220 mmol, 46,5 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente (contaminado con ~10 % de isómero de *Z* olefina). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,35 (s a, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37 - 1,23 (m, 2H), 1,17 - 1,04 (m, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ -Boc 294,1, [M+H]⁺ -Boc +Na+ 306,1, [M+H]⁺ -isobutileno 338,1, [M+Na]⁺ 416,1.

c2) Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse por el siguiente procedimiento:



Una solución de 4-metil-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (3,5 g, 12,40 mmol), trifluorometanosulfonato de (E)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-ilo (4,81 g, 12,40 mmol) y NaHCO₃ (3,13 g, 37,2 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (20 ml) se desgasificó (N₂). A la solución se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,717 g, 0,620 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, momento en el que se diluyó con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (7 % de EtOAc:hexanos) para dar 5-((E)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-ilo)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (3,6 g, 8,69 mmol, 70,1 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDC13) δ 8,06 (s, 1H), 5,68-5,88 (m, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,80-3,91 (m, 3H), 3,36 (s a, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98-2,12 (m, 3H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,62 (s a, 1H), 1,41-1,50 (m, 9H), 1,23-1,37 (m, 3H), 1,02-1,18 (m, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 200,9. EM(EN) [M+Na]⁺ 416,1.

d) ((*trans*)-4-((E)-1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-ilo)ciclohexil)carbamoato de *tert*-butilo

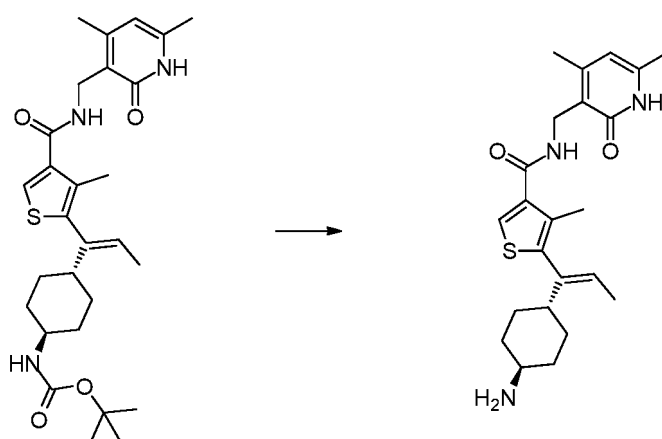


A una solución de 5-((E)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-ilo)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1,194 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió NaOH 1 N (4,0 ml, 4,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, momento en el que se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1 N (4,0 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

Al residuo se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (250 mg, 1,325 mmol), HOAt (170 mg, 1,249 mmol) y DCM (25,00 ml). La suspensión se disgregó con una barra agitadora. A la suspensión en agitación se añadió NMM (150 μl, 1,364 mmol), seguido de base libre de EDC (220 mg, 1,417 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que la suspensión se filtró hasta quedar libre de materiales insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado transparente se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 a 10 % de EtOH en EtOAc). El sólido resultante se trituró con MeOH al 10 %/H₂O, se filtró y se secó al vacío para dar ((*trans*)-4-((E)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-ilo)ciclohexil)carbamoato de *tert*-butilo (430 mg, 0,837 mmol, 70,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (contaminado con ~13 % del isómero de *Z* olefina). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,73 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,10 (s a, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s a, 1H), 1,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,40 - 1,37 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,23 - 1,09 (m, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 514,3.

Ejemplo 35

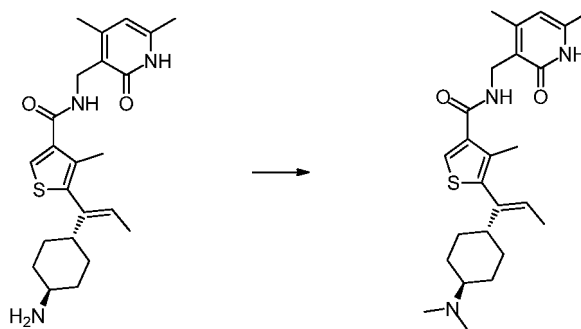
5-((E)-1-((*trans*)-4-Aminociclohexil)prop-1-en-1-ilo)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida



A $((trans)$ -4-((E)-1-(4-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofeno-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (390 mg, 0,759 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol). La reacción se agitó durante 45 min, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El sólido resultante se disolvió en MeOH (5 ml), se basificó con Na₂CO₃ 1 N (3 ml) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se trituró con MeOH al 10 % en DCM, se filtró hasta quedar libre de materiales insolubles, se enjuagó con MeOH al 10 % en DCM y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 25 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con Et₂O/éter de pet., se filtraron al vacío para dar 5-((E)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (310 mg, 0,750 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,72 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,22 - 1,07 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 414,1.

15 Ejemplo 36

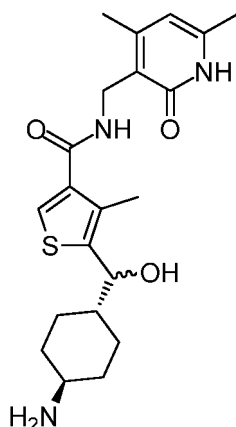
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((E)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



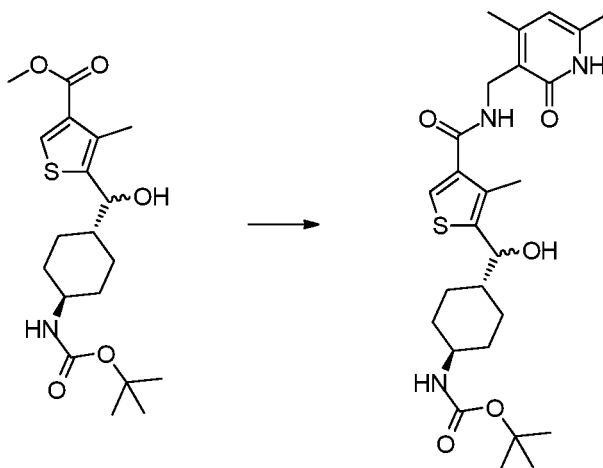
A una solución de 5-((E)-1-((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (300 mg, 0,725 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 0,7 ml, 9,40 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió NaBH₃CN (100 mg, 1,591 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 50 % de (5 % de NH₄OH/EtOH) en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con DCM/hexanos, se filtraron y se secaron al vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((E)-1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (200 mg, 0,453 mmol, 62,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s a, 1H), 8,04 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,74 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,84 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,30 - 1,10 (m, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 442,2.

Ejemplo 37

5-((*trans*)-4-Aminociclohexil)(hidroxi)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



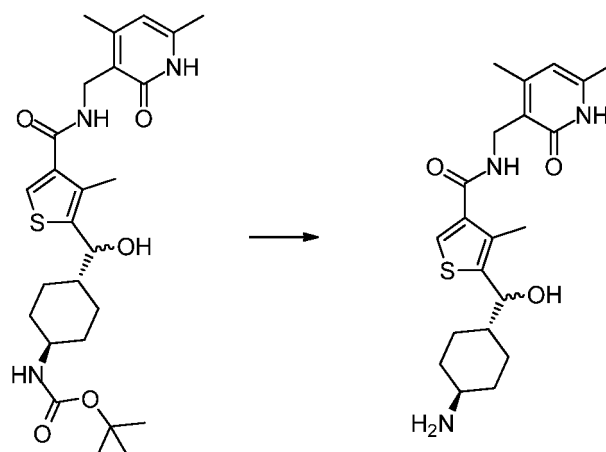
a) ((*trans*)-4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metilfen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



5 A una solución de 5-(((*trans*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metilfen-3-carboxilato de metilo (0,77 g, 2,008 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió NaOH 1 N (5 ml, 5,00 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h, momento en el que se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1 N (5,0 ml), se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

10 Al material resultante se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,4 g, 2,120 mmol), HOAt (0,3 g, 2,204 mmol) y DCM (25 ml). La suspensión se disgregó con una barra agitadora y a la suspensión se añadió NMM (0,235 ml, 2,137 mmol), seguido de base libre de EDC (0,4 g, 2,58 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que la suspensión se filtró hasta quedar libre de materiales insolubles y se enjuagó con un pequeño volumen de DCM. El filtrado transparente se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-60 g, 2 a 10 % de EtOH en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El sólido resultante se trituró con 5 % de MeOH/H₂O, se filtró y se secó al vacío para dar ((*trans*)-4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metilfen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (0,64 g, 1,271 mmol, 63,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 7,98 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,50 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 4,2, 6,7 Hz, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 2H), 3,11 (s a, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,33 (s a, 1H), 1,12 - 0,97 (m, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 504,3.

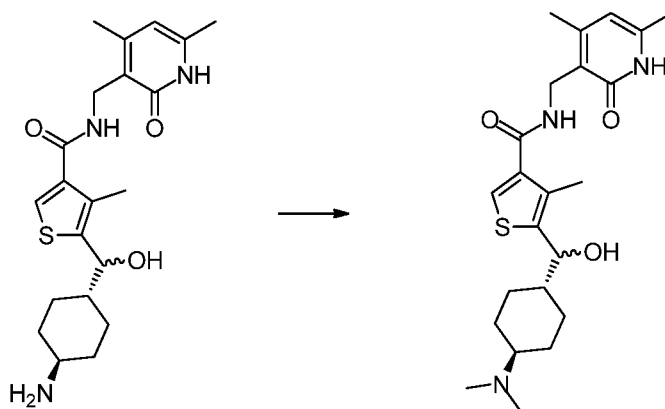
20 b) 5-(((*trans*)-4-Aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metilfen-3-carboxamida



A
 5 *((trans)*-4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,191 mmol) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) y HCl 6 N (1 ml) para mantener la reacción en solución. La reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío, se trituroó con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para dar clorhidrato de 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (550 mg, 1,188 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. La sal de HCl (500 mg) se convirtió en la base libre con Na₂CO₃ 1 N, se extrajo con MeOH al 10 %/DCM (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 60 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo resultante se trituroó con Et₂O, se filtró, se lavó con hexano y se secó al vacío para dar 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (168 mg, 0,396 mmol, 33,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,41 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,83 - 1,62 (m, 2H), 1,42 - 1,26 (m, 2H), 1,07 - 0,79 (m, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 404,1.

Ejemplo 38

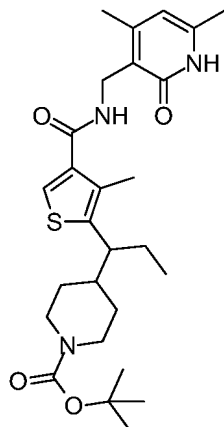
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



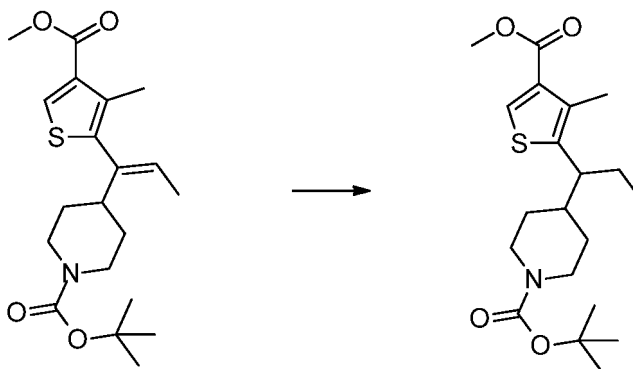
20 A una mezcla de clorhidrato de 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (490 mg, 1,114 mmol) y NaOAc (100 mg, 1,219 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 1,0 ml, 13,43 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió NaBH₃CN (150 mg, 2,387 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que se inactivó con HCl 6 N (2 ml), se agitó durante 30 min y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se basificó con Na₂CO₃ 1 N, se extrajo con DCM (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 30 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM) dio *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (136 mg, 0,315 mmol, 28,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 7,98 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,22 (s a, 2H), 2,19 (s a, 3H), 2,17 (s a, 3H), 2,13 (s a, 6H), 2,11 (s a, 3H), 2,01 (s a, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,13 - 0,94 (m, 4H). EM(EN) [M+H]⁺ 432,2.

Ejemplo 39

4-(1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

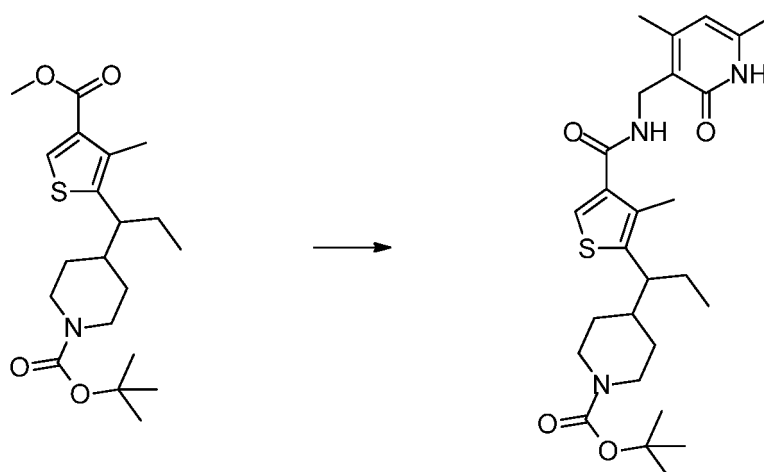


5 a) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A Pd al 10 %/C (activado, seco) (2,0 g, 1,879 mmol) en atmósfera de N₂ se añadió cuidadosamente isopropanol (5 ml) para humedecer el catalizador. Se añadió una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (900 mg, 2,371 mmol) en MeOH (25 ml) y el matraz se equipó con dos globos de H₂. La reacción se agitó durante 3 días, momento en el que se filtró cuidadosamente a través de una capa de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (720 mg, 1,887 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente (contaminado con ~11 % del éster etílico). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,01 (s, 1H), 4,21 - 3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,77 - 2,51 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,22 - 1,06 (m, 2H), 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 326,1 (-isobutileno), [M+Na]⁺ 404,1.

b) 4-(1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

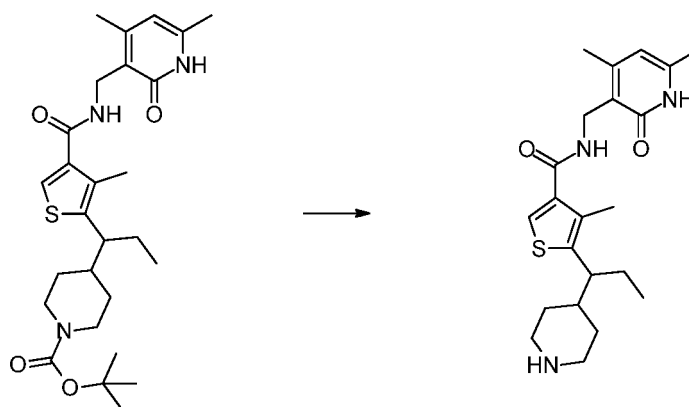


5 A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (710 mg, 1,861 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió NaOH 1 N (5,0 ml, 5,00 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, momento en el que el MeOH se retiró a presión reducida. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (5,0 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar un sólido de color blanco.

10 Al sólido de color blanco se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (370 mg, 1,961 mmol), HOAt (260 mg, 1,910 mmol) y DCM (25 ml). La suspensión se disgregó con una barra agitadora. A la suspensión en agitación se añadió NMM (220 μ l, 2,001 mmol), seguido de base libre de EDC (320 mg, 2,061 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco RediSep Rf Gold 80 g, 2 a 10 % de EtOH en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se trituró con MeOH al 10 %/H₂O, se filtró y se secó al vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 1,674 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,08 - 0,91 (m, 2H), 0,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 502,2.

Ejemplo 40

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofeno-3-carboxamida

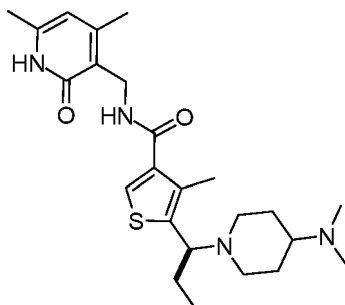


20 A 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (790 mg, 1,575 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol). La reacción se agitó durante 45 min, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se basificó con Na₂CO₃ 1 N, se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 a 35 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM).
 25 Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con Et₂O/éter de pet., se filtraron y se secaron al vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofeno-3-carboxamida (600 mg, 1,494 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,29 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,86 (ddd, *J* = 3,9, 7,3, 13,5 Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,49 - 1,30 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,07 - 0,92 (m, 2H), 0,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 402,1.

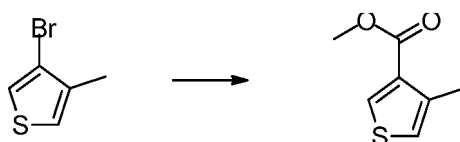
30

Ejemplo 41

(S)-(-)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

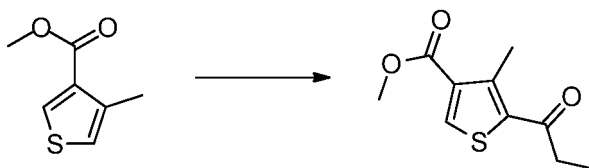


5 a) 4-Metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



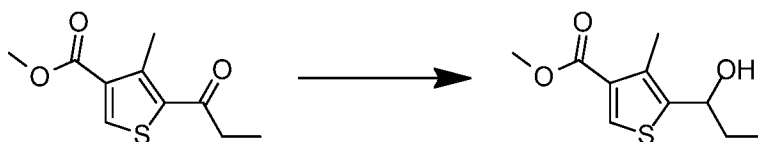
A una solución de 3-bromo-4-metiltiofeno (25 g, 141 mmol) en THF (50 ml) bajo nitrógeno a TA se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1,3 N en THF, 120 ml, 156 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante una noche durante 24 h. La reacción se enfrió a -78 °C (acetona, CO₂) y se trató con cloroformiato de metilo (12 ml, 155 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó durante una noche. La reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del THF y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución se añadió a NaHCO₃ saturado (300 ml) y se agitó durante 60 min (la fase acuosa contenía una suspensión de color blanco). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa inferior que contenía la suspensión de color blanco se retiró y la fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se sometió a destilación de corto recorrido al vacío (3 a 2 mm de Hg). La fracción principal se destiló a 55 - 65 °C (baño de aceite a 75 - 90 °C). Se recogieron la primera fracción y la fracción principal. La fracción principal dio el producto 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (15,3 g, 98 mmol, 69,4 % de rendimiento) como un líquido transparente (94 % de pureza por CL-EM). La primera fracción (3,2 g, 20,48 mmol, 14,5 %) era pura al 88 % por CL-EM. El aceite de color pardo oscuro restante no tenía producto alguno detectable por CL-EM: EM(EN) [M+H]⁺ 156,8.

20 b) 4-Metil-5-propioniltiofeno-3-carboxilato de metilo



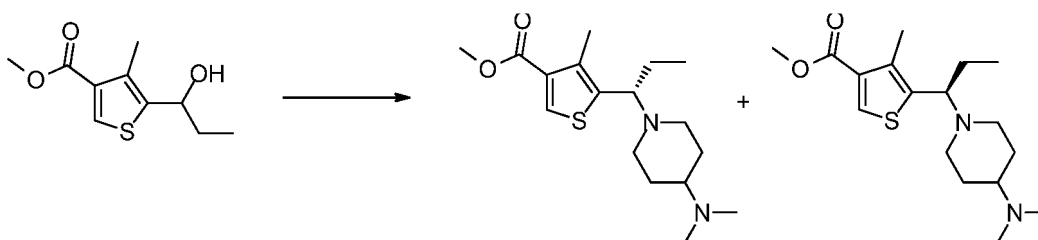
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se purgó con N₂ y se mantuvo bajo atmósfera inerte. El matraz de reacción se cargó con 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (9,99 g, 64,0 mmol) como una solución en nitrometano (118 ml). A la reacción se añadieron anhídrido propiónico (9,84 ml, 77 mmol), perclorato de litio (8,17 g, 77 mmol) y trifluorometanosulfonato de indio (III) (0,844 g, 3,20 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, momento en el que se inactivó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se secó adicionalmente a alto vacío durante una noche para dar 4-metil-5-propioniltiofeno-3-carboxilato de metilo (11,99 g, 56,5 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido de color pardo/gris claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,94 (c, *J* = 7,16 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,05-1,11 (m, 3H). CL-EM [M+H]⁺ 212,9. HPLC (Serie Agilent 1100, 5-95 % de MeCN/H₂O con TFA al 0,1 % en cada una, 5 min) mostró > 99 % de pureza, tr 3,05 min, UV 254nm.

c) 5-(1-Hidroxipropil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 1 l se purgó con N₂, después se cargó con 4-metil-5-propioniltiofeno-3-carboxilato de metilo (11,99 g, 56,5 mmol) y THF (565 ml). La reacción estaba dotada de una barra agitadora magnética, septos de caucho y línea de N₂. Bajo atmósfera inerte, la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, momento en el que se añadió NaBH₄ (1,069 g, 28,2 mmol) en 4 porciones iguales en intervalos de 3 min. La reacción se mantuvo en atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche mientras el baño de hielo se dejó calentar lentamente a TA. Después de 16 h, La CL-EM mostró un 28 % de conversión. Se añadió NaBH₄ adicional (0,759 g, 20,05 mmol) y la reacción se continuó agitando a TA. Después de 3 h, La CL-EM mostró de poco a ningún cambio en el progreso de la reacción. Se añadió otra porción de NaBH₄ (0,759 g, 20,05 mmol) y la reacción se continuó agitando a TA. Después de 3 h, La CL-EM mostró un 42 % de conversión. Se añadió una porción final de NaBH₄ (0,759 g, 20,05 mmol) y la reacción se continuó agitando a TA durante una noche. Después de 16 h, La CL-EM mostró un 92 % de conversión. La reacción se interrumpió con agua (200 ml) y se agitó a TA hasta que se ralentizó el burbujeo. El producto se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de SiO₂ de 200 g, 150 ml/min, 100 % de Hex, 2 min, 0-30 %, 18 min, 257 nm) para dar 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo como un aceite traslúcido de color amarillo dorado claro. (9,94 g, 45,5 mmol, 80 % de rendimiento) RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H), 4,80 (ddd, *J* = 4,17, 5,75, 7,01 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,54-1,73 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 196,9.

d) 5-(1-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (S)-(+)-metilo



A un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado con N₂, se añadió 5-(1-hidroxipropil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (9,94 g, 46,4 mmol) como una solución en DCM (60 ml). La reacción se mantuvo bajo presión de N₂ positiva y se enfrió en hielo. Se añadió cloruro de tionilo (4,37 ml, 60,3 mmol) lentamente como una solución en DCM (20,89 ml, 325 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, momento en el que el baño de hielo se retiró y la reacción se mantuvo a TA durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó del DCM (2 x 60 ml). Bajo atmósfera inerte, el residuo se disolvió con CH₃CN (60,6 ml, 1160 mmol) y se enfrió a 0 °C. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min, momento en el que se añadió una solución de *N,N*-dimetilpiperidin-4-amina (21,83 ml, 186 mmol) en CH₃CN (10 ml) en 2 porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después a TA durante 3 días. El exceso de dimetilamino-piperidina-sal de HCl se retiró por filtración y la reacción se concentró. El residuo se trituró con EtOAc (200 ml) y se formó un sólido de color amarillo. El sólido se trató con CH₃CN (50 ml) y HCl 3 N en ciclopropil metil éter (30 ml). El sólido restante se recogió y se lavó con CH₃CN (2 x 20 ml) y Et₂O (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado (5 ml) en agua (100 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se pasó a través de un lecho de sílice con EtOAc/hexanos y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 0,5 N (200 ml). La capa acuosa se diluyó con agua (30 ml), se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), se basificó con Na₂CO₃ 1 N (120 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (±)-metilo (9,3 g, 28,6 mmol, 61,7 % de rendimiento) como un aceite traslúcido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 5,31, 8,84 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 1,77, 11,12 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,81-1,98 (m, 4H), 1,61-1,78 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 1H), 1,20-1,42 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,1.

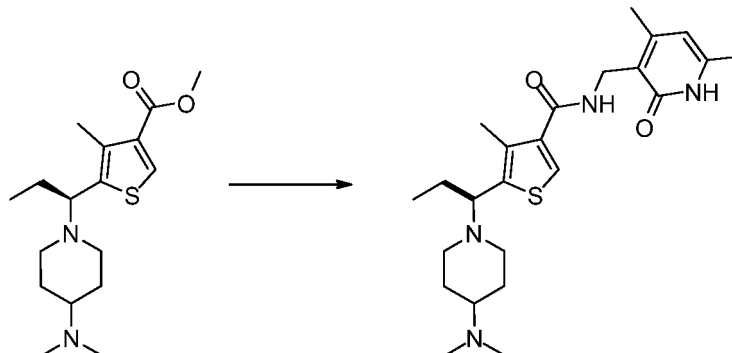
La mezcla racémica se resolvió por HPLC preparativa (Chiralpak AD-H, 5 micrómetros, 50 mm x 250 mm, 250 nm UV, 100 ml/min, 22 °C, 0,1 % de isopropilamina en MeOH, isocrático) para proporcionar 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (+)-metilo (4,36 g, >99,8 % de ee, +14,0°, 48 %) y 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (-)-metilo (4,34 g, 99,0 % de ee, -14,2°, 48 %) como aceites de color amarillo claro.

Datos para 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (+)-metilo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 5,18, 8,72 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 11,12 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 2,02, 11,12 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,83-2,00 (m, 4H), 1,61-1,76 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,18-1,42 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,1. [α]_D = +14,0° (MeOH, c = 0,5, 21 °C).

Datos para 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de (-)-metilo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (dd, *J* = 5,05, 8,84 Hz, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 1,84-1,98 (m, 4H), 1,66 (d, *J* = 15,66 Hz, 2H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,18-1,43 (m, 2H), 0,72 (t, *J* =

7,20 Hz, 3H). EM(EN) $[M+H]^+ = 325,1$. $[\alpha]_D = -14,2^\circ$ (MeOH, $c = 0,5$, 21°C).

e) (S)-(-)-N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida

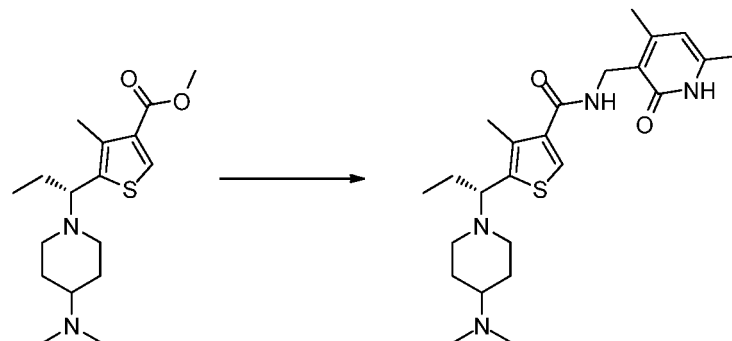


5 A una solución de 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de (+)-metilo (4,36 g, 13,44 mmol) en MeOH (24,46 ml, 605 mmol) y THF (25,3 ml, 309 mmol) se añadió NaOH 8 M (10,08 ml, 81 mmol). La reacción se calentó a 55°C durante 2 h, momento en el que los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La solución acuosa restante se diluyó con agua (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo con agitación. La solución enfriada se acidificó con HCl 6 M (13,55 ml, 81 mmol) a $\text{pH} \sim 4,5$. El agua se retiró al vacío a 55°C y el sólido restante se secó a alto vacío hasta que se obtuvo una masa consistente.

15 A una solución del residuo en DMF (50 ml) se añadió NMM (14,77 ml, 134 mmol) y HATU (7,66 g, 20,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA, momento en el que se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2,66 g, 14,11 mmol). Después de que la reacción se hubiera completado (por CL-EM), se vertió en una solución agitada de NaHCO_3 saturado (37,5 ml) y agua (112,5 ml). La solución acuosa se extrajo con DCM (5 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se cargó sobre una capa de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (330 g, ISCO® gold, 100 ml/min, A: DCM, B: 5 % de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$, 0 % de B durante 2 min, después 0-20 % de B a lo largo de 25 min, mantener 20 % durante 5 min) para dar (S)-(-)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida en forma de un sólido cristalino de color blanco (2,83 g, 6,36 mmol, 47,3 % de rendimiento, $-0,017^\circ$). Nota: la estereoquímica absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD) con un nivel de confianza del 92 %. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,48 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 4,93$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J = 5,31$, 8,84 Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 10,36$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 11,37$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,15 (m, 9H), 1,82-1,99 (m, 4H), 1,68 (t, $J = 13,89$ Hz, 2H), 1,52 (dd, $J = 5,68$, 7,96 Hz, 1H), 1,18-1,42 (m, 2H), 0,73 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H). EM(EN) $[M+H]^+ 445,2$. $[\alpha]_D = -1,6^\circ$ (EtOH, $c = 1,0$, $23,2^\circ\text{C}$).

Ejemplo 42

(R)-(+)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida

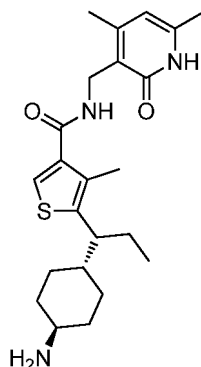


30 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41e, 5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de (-)-metilo se convirtió en (R)-(+)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida (1,72 g, 3,86 mmol, 28,8 % de rendimiento, $+0,017^\circ$) en forma de un sólido de color blanco. Nota: la estereoquímica absoluta se determinó por dicroísmo circular vibracional (VCD) con un nivel de confianza del 92 %. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,48 (s, 1H), 7,99 (t, $J = 4,93$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J = 5,31$, 8,84 Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 9,85$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 10,86$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,07-2,14 (m, 9H), 1,80-1,99 (m, 4H), 1,60-1,75

(m, 2H), 1,52 (dd, $J = 5,94, 8,46$ Hz, 1H), 1,18-1,41 (m, 2H), 0,73 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H). EM(EN) $[M+H]^+$ 445,2. $[\alpha]_D^{25} = +1,6^\circ$ (EtOH, $c = 1,0, 22,7^\circ\text{C}$).

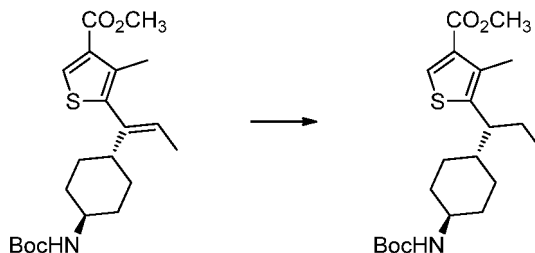
Ejemplo 43

5-(1-((*trans*)-4-Aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



5

a1) 5-(1-((*trans*)-4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



10

15

20

A Pd al 10 %/C (seco y activado) (2,0 g, 1,879 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en atmósfera de N_2 se añadió cuidadosamente isopropanol (5 ml) para humedecer el catalizador. Después se añadió una solución de 5-((*E*)-1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (900 mg, 2,287 mmol) en MeOH (25 ml) y se acoplaron dos globos de H_2 . La reacción se agitó durante 3 días, momento en el que se filtró cuidadosamente a través de una capa de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix®, ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 5 - 25 % de EtOAc en hexanos) para dar 5-(1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (480 mg, 1,213 mmol, 53,1 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida de color blanco. El material estaba contaminado con ~20 % del isómero de *cis*-ciclohexano (por RMN ^1H). RMN ^1H (isómero *trans* mayoritario, 400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s a, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,13 - 0,95 (m, 2H), 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM(EN) $[M+H]^+$ -Boc 296,1, $[M+H]^+$ -Boc +Na+ 308,0, $[M+H]^+$ -isobutileno 340,1, M+Na+ 418,1.

a2) Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse por el siguiente procedimiento:

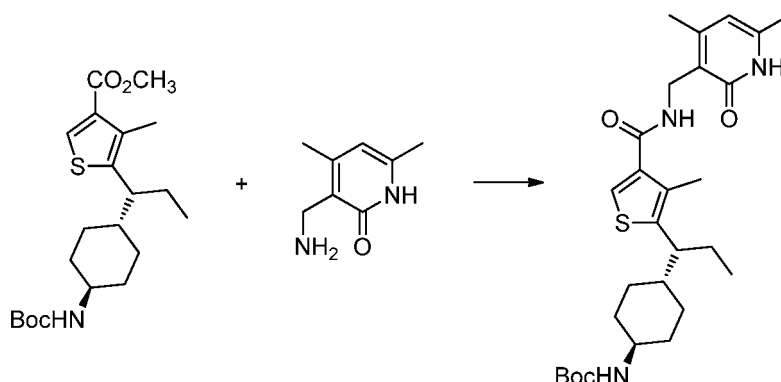
25

30

A Pd al 10 %/C (seco y activado, 11,4 g, 107 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml en atmósfera de N_2 se añadió cuidadosamente 1-propanol (20 ml) dejándolo caer por los lados del matraz para humedecer el catalizador. Se añadió una solución de 5-(1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (preparado por procedimientos análogos al Ejemplo 34c2) (5,74 g, 14,59 mmol) en MeOH (100 ml) y se acoplaron dos globos de H_2 . La reacción se agitó durante 3 días, llenando los globos periódicamente cuando están bajos. La reacción se filtró cuidadosamente a través de una capa de Celite® y se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix®, Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 5 a 25 % de EtOAc en hexanos) para dar 5-(1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (4,23 g, 10,69 mmol, 73,3 % de rendimiento) en forma de una espuma sólida de color blanco. RMN ^1H muestra >95 % de regioisómero de *trans*-frente a *cis*-ciclohexano. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92-8,09 (m, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,79-3,92 (m, 3H), 3,34 (s a, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,28-2,41 (m, 3H), 1,86-2,12 (m, 5H), 1,34-1,49 (m, 11H), 0,93-1,14 (m, 4H), 0,63-0,81 (m, 3H). EM(EN) $[M+H]^+$ - Boc 296,1, $[M+H]^+$ -Boc+Na+ 308,1, $[M+H]^+$ -isobutileno 340,1, M+Na+ 418,2.

35

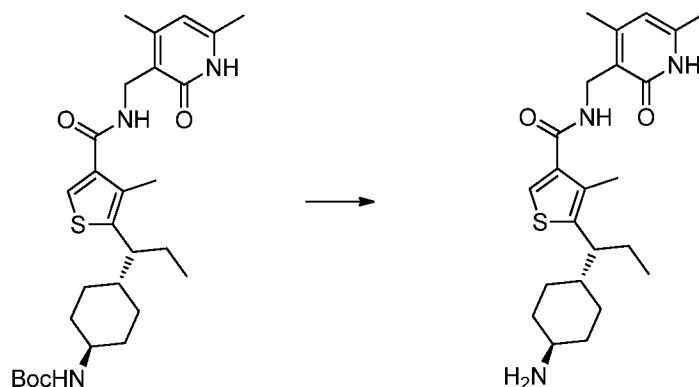
b) ((*trans*)-4-(1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo



5 A una solución de 5-(1-((*trans*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1,188 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió NaOH 1 N (5,0 ml, 5,00 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío para retirar el MeOH y se acidificó con HCl 1 N (5,0 ml). El precipitado se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

10 Al residuo anterior se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (250 mg, 1,325 mmol), HOAt (170 mg, 1,249 mmol) y DCM (25 ml). La suspensión se disgregó con una barra agitadora. A la suspensión en agitación se añadió NMM (145 µl, 1,319 mmol), seguido de base libre de EDC (220 mg, 1,417 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 80 g, 2 - 10 % de EtOH en EtOAc) para dar ((*trans*)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-tiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (520 mg, 1,008 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20 % del *cis*-ciclohexano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,85 (s a, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,33 (s a, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,11 - 0,93 (m, 4H), 0,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 516,3.

c) 5-(1-((*trans*)-4-Aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida

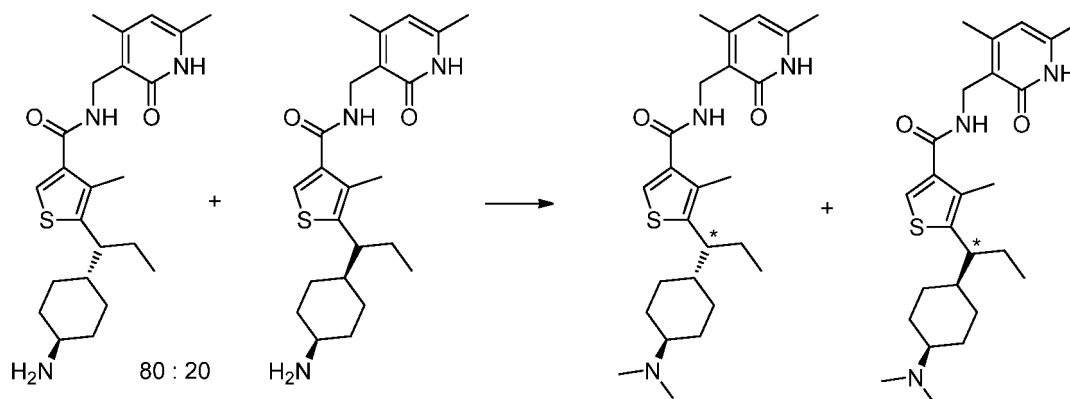


20 A una solución de ((*trans*)-4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-tiofen-2-il)propil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (510 mg, 0,989 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol). La reacción se agitó durante 45 min, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El sólido restante se disolvió en MeOH (10 ml), se basificó con Na₂CO₃ 1 N (2 ml) y se evaporó a sequedad al vacío. Los sólidos se trituraron y se extrajeron con MeOH al 10 % en DCM (2 x 25 ml), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-40 g, 10 - 35 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con Et₂O/éter de petróleo, se filtraron y se secaron al vacío para dar 5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida (410 mg, 0,987 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20 % del *cis*-ciclohexano). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (s a, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,47 - 1,22 (m, 4H), 1,03 - 0,81 (m, 4H), 0,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 416,2.

Ejemplos 44 - 47

35 *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxamida y *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-

metiltiofeno-3-carboxamida

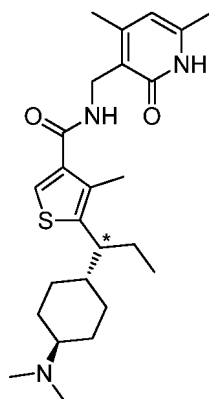


5 A una solución de 5-(1-((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (400 mg, 0,962 mmol, mezcla de enantiómeros y contiene ~20 % del *cis*-ciclohexano) en MeOH (15 ml) se añadió formaldehído (37 % en peso en agua, 0,8 ml, 10,75 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió NaBH₃CN (130 mg, 2,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix, SF25-40 g, 10 a 35 % de (5 % de NH₄OH/MeOH) en DCM). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a sequedad, se trituraron con Et₂O/éter de petróleo, se filtraron y se secaron al vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (240 mg, 0,541 mmol, 56,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco (mezcla de enantiómeros y contiene ~20 % del *cis*-ciclohexano; 4 compuestos en total).

15 La mezcla se resolvió por HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD-H, 5 micrómetros, 30 mm x 250 mm, 300 nm UV, 45 ml/min, 22 °C, 85:15:0,2 *n*-heptano:EtOH:isopropilamina, isocrático) para dar todos los cuatro compuestos purificados de configuración absoluta desconocida en C*.

Ejemplo 44

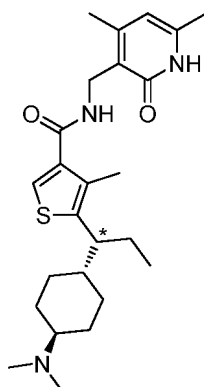
(-)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



20 Se obtuvieron 63 mg (>99,8 % de ee): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,05 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,22 (d, *J* = 5,05 Hz, 2H), 2,62-2,76 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 3,03 Hz, 6H), 2,11 (s, 9H), 1,91-2,05 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 12,63 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 12,13 Hz, 1H), 1,21-1,40 (m, 2H), 0,83-1,15 (m, 4H), 0,69 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 444,2. [α]_D = -13,5° (MeOH, c = 0,20, 22 °C). Configuración absoluta desconocida en C*.

25 Ejemplo 45

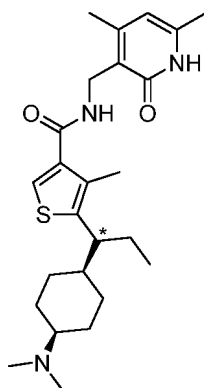
(+)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



5 Se obtuvieron 64 mg (97,4 % de ee): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s a, 1H), 7,99 (t, $J = 4,93$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,22 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 3,03$ Hz, 6H), 2,11 (s, 9H), 1,91-2,04 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 12,63$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 12,63$ Hz, 1H), 1,21-1,42 (m, 2H), 0,80-1,16 (m, 4H), 0,69 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,2. $[\alpha]_D = +13,0^\circ$ (MeOH, $c = 0,20$, 22°C). Configuración absoluta desconocida en C*.

Ejemplo 46

(+)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

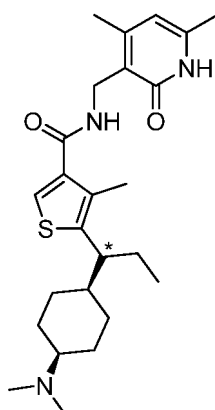


10 Se obtuvieron 21 mg (>99,8 % de ee): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,45 (s a, 1H), 7,97 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 2,72-2,87 (m, 1H), 2,19 (d, $J = 4,29$ Hz, 6H), 2,12 (d, $J = 3,54$ Hz, 9H), 1,98 (s a, 1H), 1,88 (ddd, $J = 4,29, 7,39, 13,58$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J = 13,64$ Hz, 1H), 1,46-1,67 (m, 3H), 1,40 (d, $J = 5,05$ Hz, 1H), 1,19-1,33 (m, 4H), 1,14 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 0,68 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,2. $[\alpha]_D = +38,5^\circ$ (MeOH, $c = 0,20$, 22°C). Configuración absoluta desconocida en C*.

15

Ejemplo 47

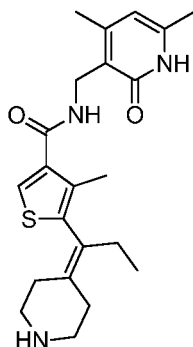
(-)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



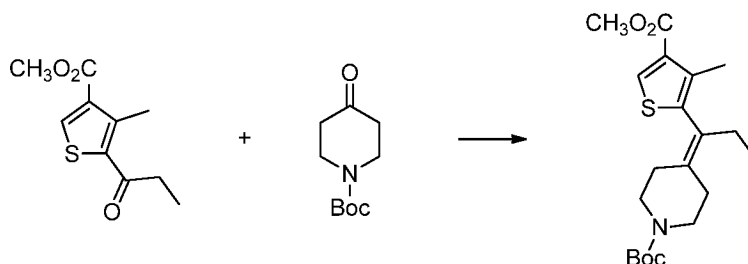
Se obtuvieron 22 mg (99,2 % de ee): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (s a, 1H), 7,99 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,22 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 2,78 (s a, 1H), 2,19 (d, $J = 3,54$ Hz, 6H), 2,11 (s, 9H), 1,83-2,00 (m, 2H), 1,74 (d, $J = 13,14$ Hz, 1H), 1,45-1,67 (m, 4H), 1,17-1,42 (m, 5H), 0,68 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,2. $[\alpha]_D = -37,5^\circ$ (MeOH, $c = 0,20$, 22°C). Configuración absoluta desconocida en C*.

5 Ejemplo 48

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-ilideno)propil)tiofeno-3-carboxamida

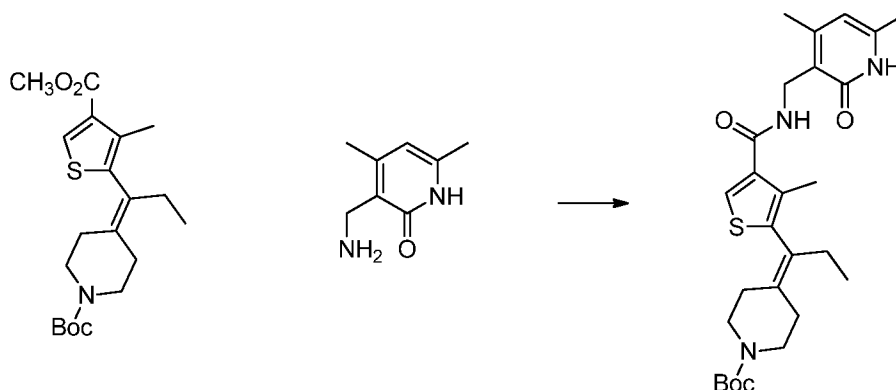


a) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propilideno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



10 A una suspensión enfriada (0°C) de polvo de cinc (2,1 g, 32,1 mmol) en THF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente cloruro de titanio(IV) (1,7 ml, 15,51 mmol). La pasta de color negro resultante se calentó a reflujo (baño de aceite a 70°C) durante 2 h. La reacción se aclaró con THF nuevo para posibilitar la agitación. Una solución de 4-metil-5-propioniltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 2,356 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 7,53 mmol) y piridina (2,0 ml, 24,73 mmol) en THF (5 ml) se añadió y después se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se dejó enfriar a TA y se inactivó con NH_4Cl ac. saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una capa de Celite®, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El clorhidrato de amina en bruto se recogió en DCM (30,0 ml) y se trató con TEA (0,4 ml, 2,87 mmol) y Boc_2O (0,638 ml, 2,75 mmol). La reacción se mantuvo durante 1 h, momento en el que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 5 a 30 % de EtOAc en hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propilideno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,36 g, 0,949 mmol, 40,3 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (s a, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,44 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Boc 280,0, $[\text{M}+\text{H}]^+$ -isobutileno 324,1, $\text{M}+\text{N}+$ 402,1.

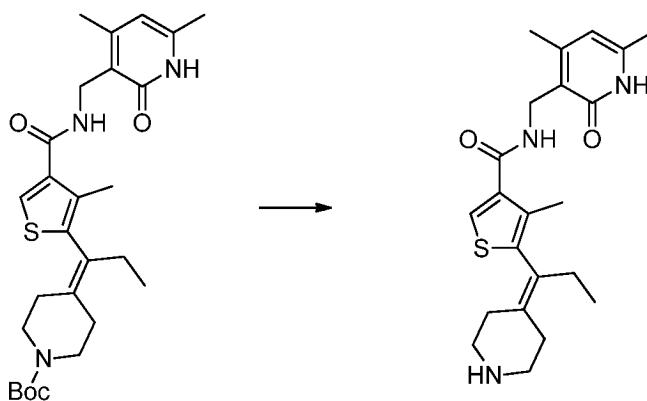
25 b) 4-(1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propilideno)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)propilideno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,922 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NaOH 1 N (3,0 ml, 3,00 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío para retirar el MeOH y se acidificó con HCl 1 N (3,0 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se secó al vacío para dar un sólido de color blanco.

- 5 Al residuo anterior se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (190 mg, 1,007 mmol), HOAT (126 mg, 0,922 mmol), DCM (DCM) (20 ml) y NMM (111 µl, 1,010 mmol). La suspensión se disgregó con una barra agitadora. A la suspensión en agitación se añadió base libre de EDC (160 mg, 1,031 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 2 a 10 % de EtOH en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se trituró con MeOH frío al 10 %/H₂O, se filtró y se secó al vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propilideno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (380 mg, 0,761 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 8,01 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 500,2.

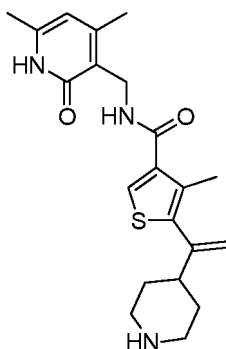
c) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-ilideno)propil)tiofeno-3-carboxamida



- A una solución de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propilideno)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,35 g, 0,700 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió con agitación HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml, 60,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se basificó con Na₂CO₃ 1 N (2 ml) y se volvió a evaporar a sequedad. El sólido restante se trituró con MeOH al 20 % en DCM (30 ml), se filtró y se enjuagó con MeOH al 20 % en DCM nuevo (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO® RediSep Rf Gold 40 g, 20 a 70 % de (5 % de NH₄OH / MeOH) en DCM. El residuo purificado se trituró con Et₂O en éter de petróleo (1:1) para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-ilideno)propil)tiofeno-3-carboxamida (245 mg, 0,613 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,74 (s a, 2H), 2,59 (s a, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 400,1.

30 Ejemplo 49

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofeno-3-carboxamida

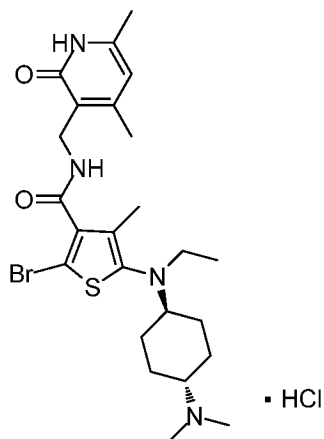


- Si siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 33, se preparó *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofeno-3-carboxamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,26 - 1,33 (m, 1 H) 1,48 (s, 1 H) 1,68 (d, *J* = 13,39 Hz, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,36 s, 3 H) 2,4-2,5 (m, 1 H) 2,56 - 2,63 (m, 2 H), 3,02-3,05

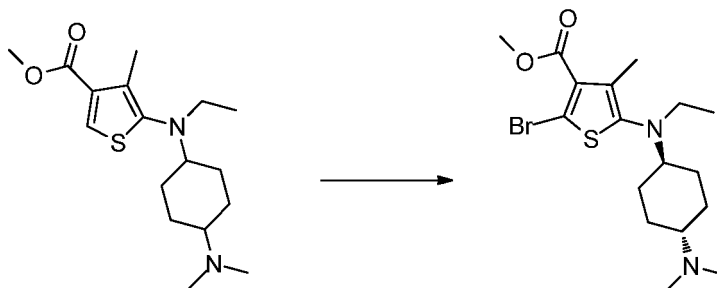
(m, 2 H) 4,11 - 4,30 (m, 2 H) 5,06 (s, 1 H) 5,29 (s, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 5,8 (s,1H) 7,7 (s, 1 H) 8,0 (m, 1 H) 12,5 (m, 1 H).
EM(EN) [M+H]⁺ 386,1.

Ejemplo 50

5 Clorhidrato de 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

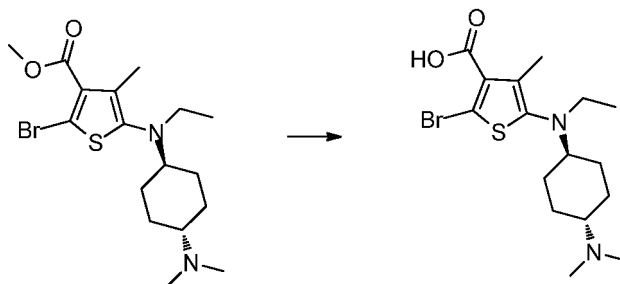


a) 2-Bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



10 Una solución de 5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (5,21 g, 16,06 mmol) en DMF (32 ml) se trató con NBS (4,00 g, 22,48 mmol) y se agitó bajo argón a TA durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y solución de Na₂CO₃ saturada (pH 9, 1 ml). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron sobre sílice. El material se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 24 g de sílice usando un gradiente de CHCl₃:MeOH con 1 % de NH₄OH (0-15 %). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (3,83 g) como una mezcla de isómeros de *cis* y *trans*-ciclohexilo. La mezcla se separó después por HPLC (Chiralpak AD-H, 5 micrómetros, 50 mm x 250 mm, 97:3:0,1 CH₃CN:alcohol isopropílico: isopropilamina, 100 ml/min) para proporcionar 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo (2,64 g, 6,41 mmol, 39,9 % de rendimiento) como un alquitrán de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (s, 3 H) 2,94 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 2,27 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 1,89 - 2,00 (m, 4 H) 1,16 - 1,34 (m, 4 H) 0,96 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 403, 405.

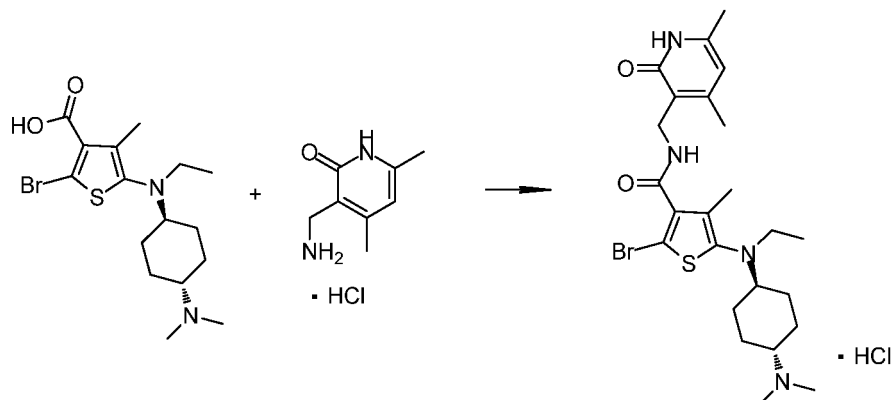
b) Ácido 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



25 Una solución de 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,150 g, 0,372 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (0,300 ml) se trató con NaOH 6 M (0,310 ml, 1,859 mmol). La

reacción se calentó en un baño de aceite a 45 °C durante 18 h. La reacción se neutralizó con HCl 5 M (0,372 ml, 1,859 mmol) y se concentró a sequedad. EM(EN) $[M+H]^+$ 389.

c) Clorhidrato de 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



5

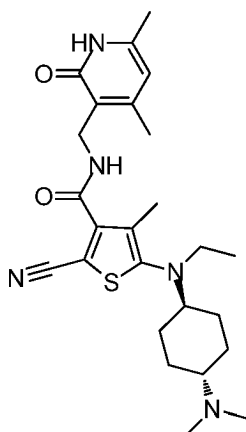
Se combinaron ácido 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,145 g, 0,372 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,077 g, 0,410 mmol), EDC (0,086 g, 0,447 mmol) y HOAt (0,061 g, 0,447 mmol). Se añadieron DMF (3,5 ml) y NMM (0,164 ml, 1,490 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h en una atmósfera de argón. La reacción se diluyó con agua (10 ml) dando como resultado una solución homogénea. La mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100, Varian Polaris C18, gradiente de 5-95 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se combinaron, se trataron con HCl 5 M (1 ml) y se concentraron (co-evaporación con TBME) para proporcionar clorhidrato de 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (0,178 g, 0,302 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 - 10,47 (m, 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,26 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 2,89 (c, $J = 6,99$ Hz, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 1 H) 2,62 - 2,65 (m, 6 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,99 - 2,06 (m, 2 H) 1,94 (s, 3 H) 1,89 - 1,97 (m, 2 H) 1,38 - 1,52 (m, 2 H) 1,18 - 1,33 (m, 2 H) 0,90 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 523, 525.

10

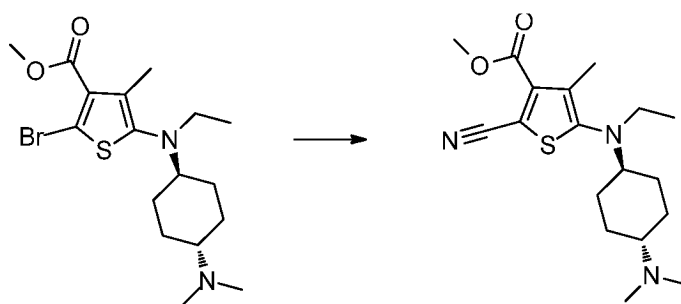
15

Ejemplo 51

20 2-Ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

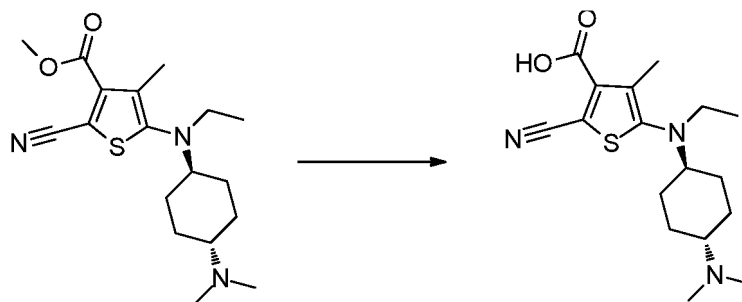


a) 2-Ciano-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



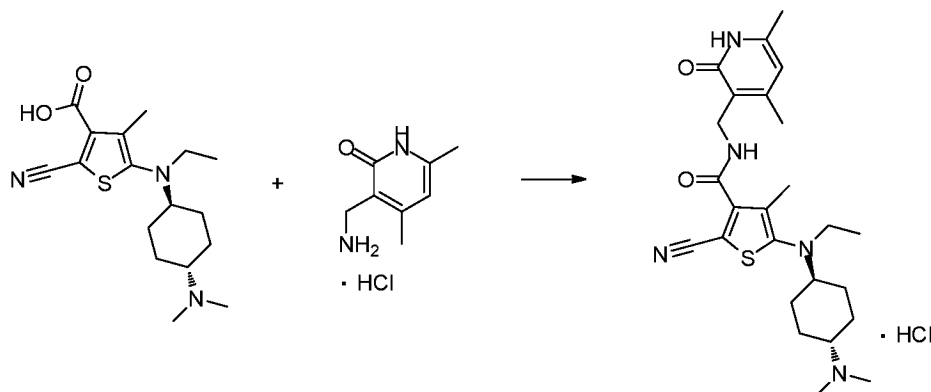
5 Una solución de 2-bromo-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,240 g, 0,595 mmol) en DMF (3 ml) se trató con cianuro de cobre (I) (0,064 g, 0,714 mmol). La mezcla de color castaño resultante se calentó a 130 °C bajo argón durante 15 min, momento en el que se dejó enfriar a TA y se diluyó con agua (8 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 15 min y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y heptanos para proporcionar 2-ciano-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil tiofeno-3-carboxilato de metilo en bruto (0,167 g, 0,430 mmol, 72,3 % de rendimiento) como un sólido de color verde pálido. EM(EN) $[M+H]^+$ 350.

b) Ácido 2-ciano-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil tiofeno-3-carboxílico



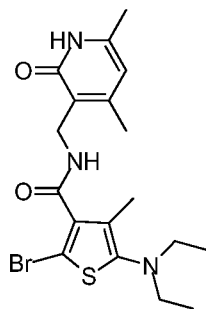
10 Una solución de 2-ciano-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,067 g, 0,192 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (0,300 ml) se trató con NaOH 6 M (0,160 ml, 0,959 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 45 °C durante 18 h. La reacción se concentró sobre alúmina neutra y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 24 g de alúmina básica usando un gradiente de $CHCl_3$:MeOH con 1 % de NH_4OH (0-10 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para dar un residuo de color gris. EM(EN) $[M+H]^+$ 336.

c) Clorhidrato de 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil tiofeno-3-carboxamida

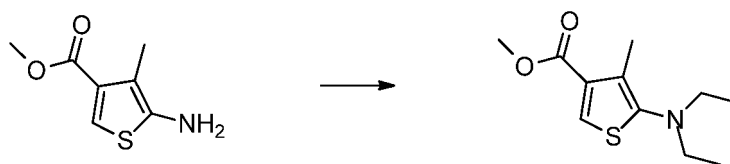


20 2-Ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil tiofeno-3-carboxamida (0,034 g, 0,064 mmol, 34,0 % de rendimiento) se obtuvo como su sal de clorhidrato (sólido de color naranja) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50c. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,34 (s, 1 H) 8,52 - 8,61 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,29 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H) 2,98 - 3,13 (m, 3 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 2,65 (d, $J = 5,05$ Hz, 6 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,97 - 2,08 (m, 5 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 1,29 - 1,58 (m, 4 H) 0,91 - 0,98 (m, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 470.

25

Ejemplo 522-Bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

a) 5-(Dietilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



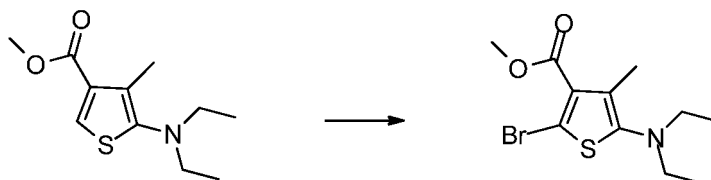
5

[Nota: este procedimiento detalla el aislamiento de un subproducto minoritario con respecto a la reacción] A una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,322 g, 1,881 mmol) y 4-(dimetilamino)ciclohexanona (0,33 ml, 2,243 mmol) en DCE (15 ml) bajo argón se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,196 g, 5,64 mmol), seguido de AcOH (0,32 ml, 5,59 mmol). La reacción se agitó vigorosamente durante 4,5 h (se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ adicional (0,399 g, 1,881 mmol) después de 3 h). Después se añadió acetaldehído (0,159 ml, 2,82 mmol). Después de 15 min de agitación, la mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y agua (10 ml). El pH se ajustó a 7,5 con NaHCO_3 saturado y la solución bifásica se agitó a TA durante 3 días. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró sobre sílice. El material se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 12 g de sílice usando un gradiente de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ con 1 % de NH_4OH (0-10 %). La fracción que contenía el subproducto minoritario se combinó y se concentró para proporcionar 5-(dietilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,054 g, 0,226 mmol, 12 % de rendimiento) como un aceite de color rojo claro. EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.

10

15

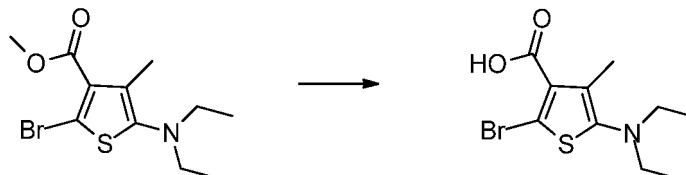
b) 2-Bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



20

Se obtuvo 2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,056 g, 0,174 mmol, 73,1 % de rendimiento) como un alquitrán oscuro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50a y se usó sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (s, 3 H) 2,92 (c, $J = 7,16$ Hz, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 1,03 (t, $J = 7,20$ Hz, 6 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348, 350.

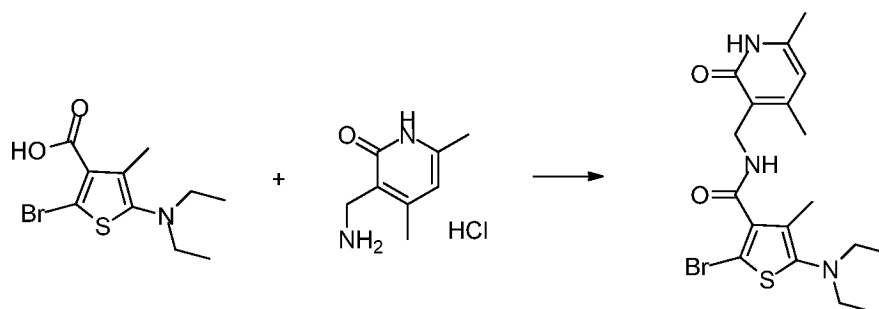
c) Ácido 2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



25

Se obtuvo ácido 2-bromo-5-(dietilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,052 g, 0,169 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50b y se usó sin purificación. EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292, 294.

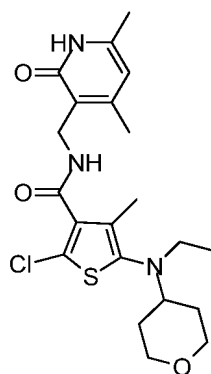
d) 2-Bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



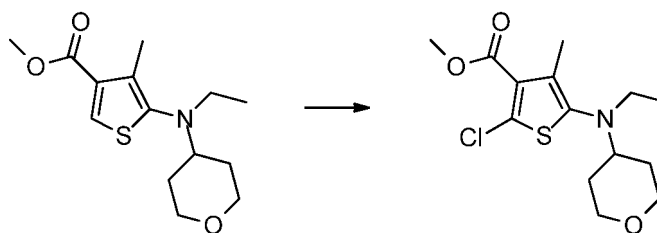
5 Se combinaron ácido 2-bromo-5-(dietilamino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico (0,050 g, 0,171 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,036 g, 0,188 mmol), EDC (0,039 g, 0,205 mmol) y HOAt (0,028 g, 0,205 mmol). Se añadieron DMF (2 ml) y NMM (0,075 ml, 0,684 mmol). La reacción se agitó a TA bajo argón durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua para proporcionar 2-bromo-5-(dietilamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metilthiopheno-3-carboxamida (0,019 g, 0,042 mmol, 24,74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1 H) 8,13 - 8,33 (m, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,25 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 2,84 (c, *J* = 7,07 Hz, 4 H) 2,19 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,95 (s, 3 H) 0,95 (t, *J* = 7,07 Hz, 6 H) EM(EN) [M+H]⁺ 426, 428.

10 Ejemplo 53

2-Cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxamida

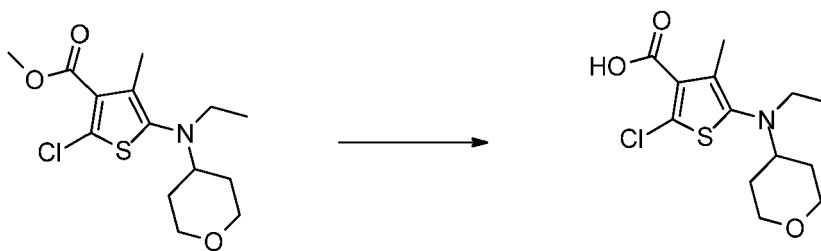


a) 2-Cloro-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo



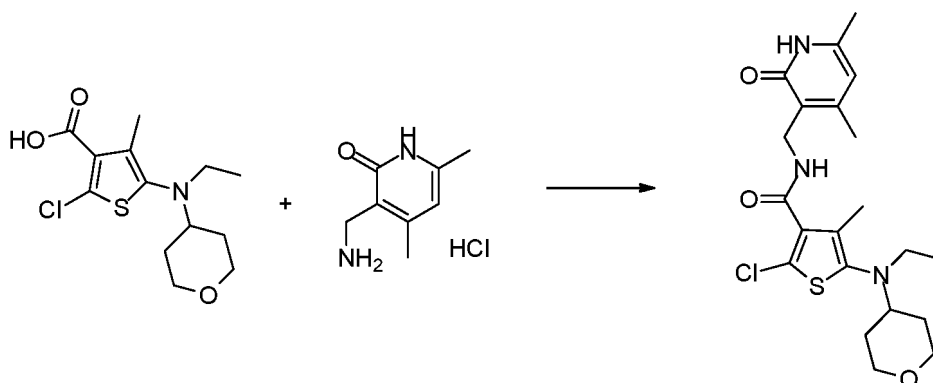
15 Una solución de 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (0,217 g, 0,766 mmol) en DMF (2 ml) se trató con NCS (0,143 g, 1,072 mmol) y se agitó a TA en una atmósfera de argón. Tuvo lugar una reacción mínima, por lo que la mezcla se calentó a 95 °C durante 10 min, momento en el que se dejó enfriar a TA, se diluyó con 20 ml de agua y se trató con 1 ml de solución de Na₂CO₃ saturada. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se concentraron sobre sílice. El material se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 12 g de sílice usando un gradiente de EtOAc en heptanos (0-30 %) para proporcionar 2-cloro-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (0,163 g, 0,472 mmol, 61,6 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95 - 4,04 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,31 - 3,43 (m, 2 H) 2,88 - 3,03 (m, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 1,00 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 318.

b) Ácido 2-cloro-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico



Se obtuvo ácido 2-cloro-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico (0,156 g, 0,488 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se usó sin purificación. EM(EN) $[M+H]^+$ 304.

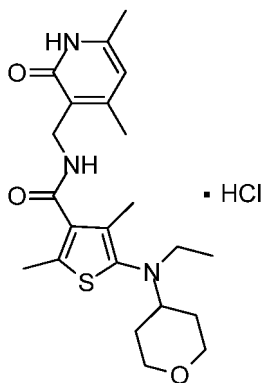
- 5 c) 2-Cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxamida



- 10 Se combinaron ácido 2-cloro-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxílico (0,152 g, 0,500 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0,104 g, 0,550 mmol), EDC (0,115 g, 0,600 mmol) y HOAt (0,082 g, 0,600 mmol). Se añadieron DMF (5 ml) y NMM (0,220 ml, 2,001 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h en una atmósfera de argón. La reacción se diluyó con 25 ml de agua, se agitó durante 15 min y se filtró para proporcionar 2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxamida (0,099 g, 0,215 mmol, 42,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s a, 1 H) 8,29 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,25 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H) 3,78 - 3,88 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 2,83 - 2,97 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,94 (s, 3 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 1,31 - 1,47 (m, 2 H) 0,90 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 438.
- 15

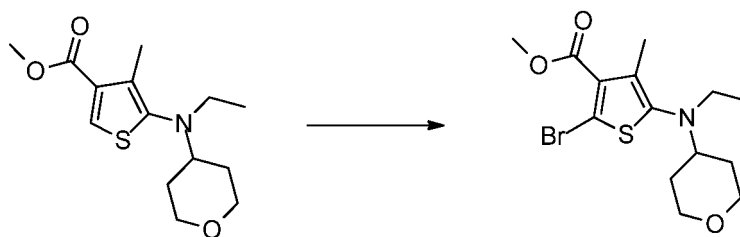
Ejemplo 54

Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetilthiopheno-3-carboxamida



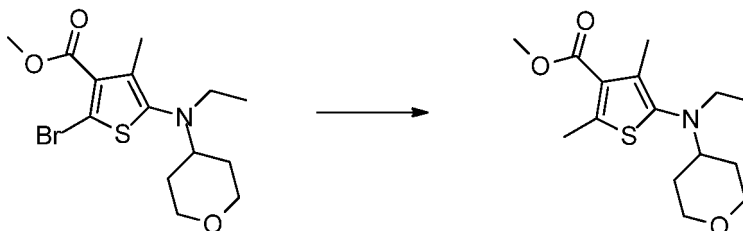
20

- a) 2-Bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo



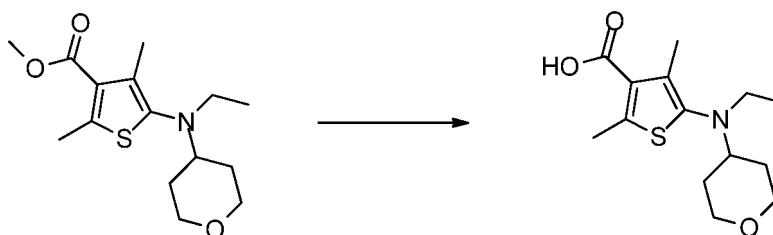
Una solución de 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,307 g, 1,083 mmol) en DMF (2 ml) se trató con NBS (0,270 g, 1,517 mmol) y se agitó bajo argón a TA. Después de 15 min, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y Na₂CO₃ saturado (1 ml, pH 9). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un alquitrán de color verdoso. El material se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 12 g de sílice usando un gradiente de heptano : EtOAc (0-30 %) para proporcionar 2-bromo-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,258 g, 0,691 mmol, 63,8 % de rendimiento) como un alquitrán de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,79 - 3,88 (m, 5 H) 3,27 (m, *J* = 11,70, 11,70, 1,90 Hz, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 1,70 (m, *J* = 12,40, 1,80 Hz, 2 H) 1,38 (m, *J* = 12,00, 12,00, 12,00, 4,50 Hz, 2 H) 0,90 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 362, 364.

b) 5-(Etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxilato de metilo



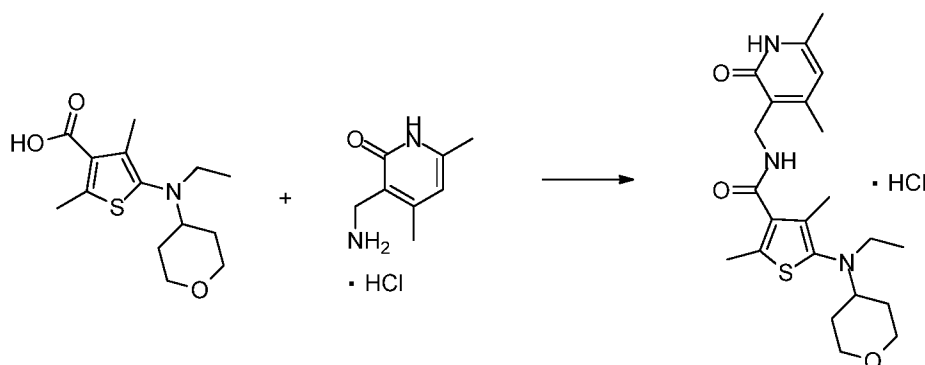
2-Bromo-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,258 g, 0,712 mmol), Cs₂CO₃ (0,464 g, 1,424 mmol) y producto de adición de PdCl₂(dppf)-DCM (0,058 g, 0,071 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1,667 ml) se trató con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,149 ml, 1,068 mmol). El vial de reacción se lavó abundantemente con argón, se selló y se calentó a 85 °C durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a TA y la fase orgánica se concentró sobre sílice. El material se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 12 g de sílice usando un gradiente de EtOAc en heptanos (0-20 %) para proporcionar 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,122 g, 0,345 mmol, 48,4 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,98 (dd, *J* = 12,00, 1,89 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,37 (td, *J* = 11,75, 1,77 Hz, 2 H) 2,83 - 3,06 (m, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,78 (dd, *J* = 12,63, 1,77 Hz, 2 H) 1,49 - 1,67 (m, 2 H) 0,91 - 1,04 (m, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 298.

c) Ácido 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxílico



Se obtuvo ácido 5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxílico (0,116 g, 0,344 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se usó sin purificación. EM(EN) [M+H]⁺ 284.

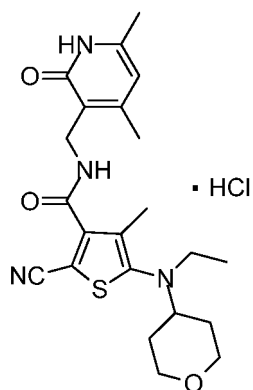
d) Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxamida



5 Se combinaron ácido 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxílico (0,116 g, 0,409 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0,085 g, 0,450 mmol), EDC (0,094 g, 0,491 mmol) y HOAt (0,067 g, 0,491 mmol). Se añadieron DMF (3 ml) y NMM (0,180 ml, 1,637 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h en una atmósfera de argón. La reacción se concentró para dar un alquitrán espeso en un rotavapor (temperatura del baño, 60 °C). El material se concentró sobre sílice y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 12 g de sílice usando un gradiente de CHCl₃:MeOH con 1 % de NH₄OH (0-15 %). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar un alquitrán pegajoso transparente. El residuo se disolvió en 3 ml de MeOH/agua al 50/50 con 2 gotas de TFA y se purificó por RP-HPLC (Gilson®, columna Sunfire C18 OBD 5 uM, gradiente de 5-10 55 % de MeCN en agua con TFA al 0,1 %). Las fracciones de producto se combinaron, se trataron con HCl 5 M (1 ml) y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetiltiofeno-3-carboxamida (0,124 g, 0,259 mmol, 63,4 % de rendimiento) como su sal de clorhidrato (sólido vítreo transparente que se secó para dar una espuma de color blanco a alto vacío). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 1 H) 8,02 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 4,25 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H) 3,83 (dd, *J* = 11,75, 2,40 Hz, 2 H) 3,18 - 3,31 (m, 2 H) 2,87 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,95 (s, 3 H) 1,69 (d, *J* = 10,86 Hz, 2 H) 1,30 - 1,48 (m, 2 H) 0,88 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 418.

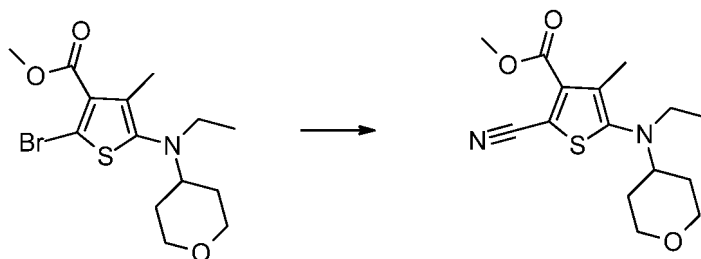
Ejemplo 55

Clorhidrato de 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



20

a) 2-Ciano-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

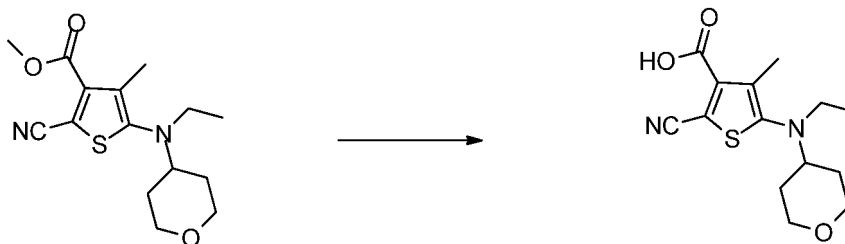


25

Una solución de 2-bromo-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,276 g, 0,762 mmol) en DMF (3 ml) se trató con cianuro de cobre (I) (0,082 g, 0,914 mmol). La mezcla de color castaño resultante se calentó bajo argón a 130 °C durante 30 min, momento en el que se dejó enfriar a TA y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 24 g de sílice usando un gradiente de heptano : EtOAc (0-5 %) para proporcionar 2-ciano-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,045 g, 0,131 mmol, 17,24 % de

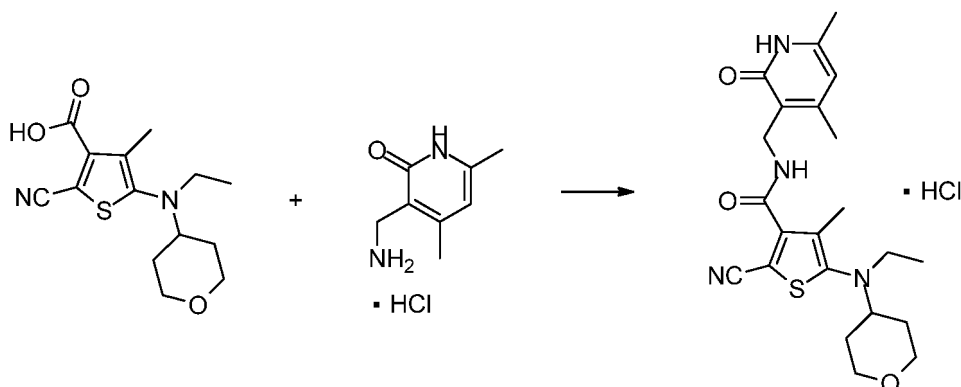
rendimiento) como un aceite de color rojo en bruto. EM(EN) $[M+H]^+$ 309.

b) Ácido 2-ciano-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



5 Se obtuvo ácido 2-ciano-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,043 g, 0,139 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se usó sin purificación. EM(EN) $[M+H]^+$ 295.

c) Clorhidrato de 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

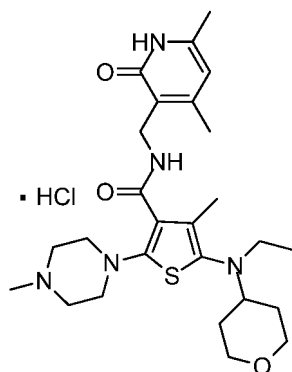


10 Se combinaron ácido 2-ciano-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,041 g, 0,139 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,029 g, 0,153 mmol), EDC (0,032 g, 0,167 mmol) y HOAt (0,023 g, 0,167 mmol). Se añadieron DMF (1,5 ml) y NMM (0,061 ml, 0,557 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h en una atmósfera de argón. La reacción se diluyó con agua (8 ml) y se agitó durante 5 min.

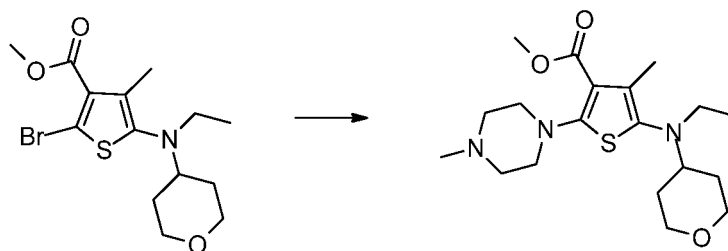
15 La mezcla heterogénea resultante se concentró sobre Isolute® HM-N. El material se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 30 g de C18aq GOLD usando un gradiente de 0-100 % de MeOH en agua con 0,1 % de ácido fórmico. La fracción de producto se trató con HCl 5 M (1 ml) y se concentró para dar un sólido vítreo de color amarillo. La evaporación a partir del MeOH dio 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (0,039 g, 0,080 mmol, 57,2 % de rendimiento) como su sal de clorhidrato (sólido de color amarillo claro). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1 H) 8,57 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,29 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,85 (dd, J = 11,24, 3,41 Hz, 2 H) 3,22 - 3,32 (m, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 1,68 (d, J = 10,36 Hz, 2 H) 1,50 (cd, J = 12,00, 4,42 Hz, 2 H) 0,94 (t, J = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 429.

Ejemplo 56

25 Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxamida

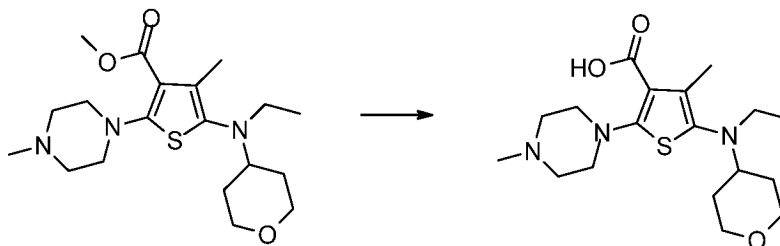


a) 5-(Etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo



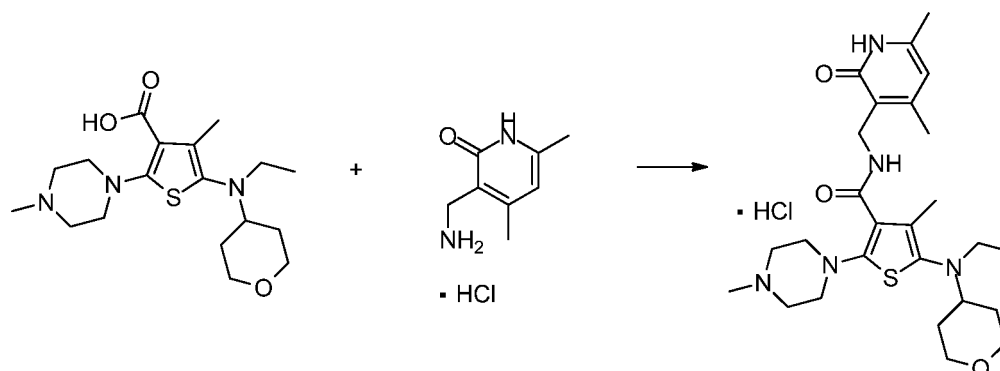
5 2-Bromo-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,169 g, 0,466 mmol), 1-metilpiperazina (0,078 ml, 0,700 mmol) y Cs_2CO_3 (0,228 g, 0,700 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificaron con burbujeo de argón durante 10 min. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,043 g, 0,047 mmol) y Xantphos (0,040 g, 0,070 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a 110 °C. La reacción se dejó enfriar a TA, se concentró sobre Isolute® HM-N y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 50 g de C18aq Gold usando un gradiente de agua: MeOH con 0,1 % de ácido fórmico (0-60 %). La fracción de producto se concentró para proporcionar 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (0,039 g, 0,097 mmol, 20,82 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 3,94 (dd, $J = 11,87, 2,27$ Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,35 - 3,45 (m, 2 H) 3,18 - 3,29 (m, 8 H) 2,90 - 3,02 (m, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 1,79 (dd, $J = 12,76, 1,64$ Hz, 2 H) 1,52 (cd, $J = 12,00, 4,42$ Hz, 2 H) 0,95 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.

15 b) Ácido 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxílico



Se obtuvo ácido 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxílico (0,037 g, 0,096 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se usó sin purificación. EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.

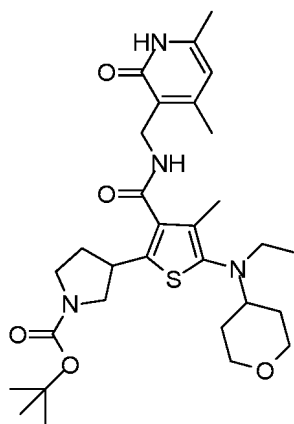
20 c) Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxamida



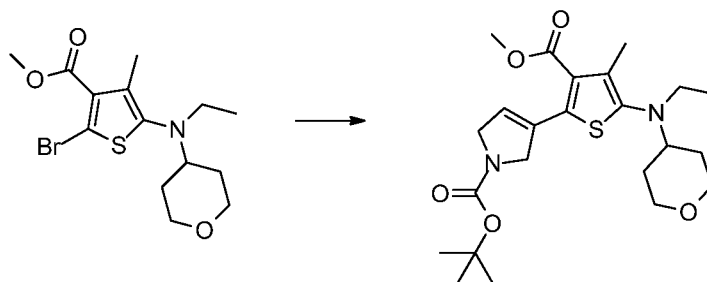
Se combinaron ácido 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxílico (0,037 g, 0,101 mmol), clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0,021 g, 0,111 mmol), EDC (0,023 g, 0,121 mmol) y HOAt (0,016 g, 0,121 mmol). Se añadieron DMF (1,5 ml) y NMM (0,044 ml, 0,403 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h en una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con agua (1,5 ml) y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 30 g de C18aq Gold usando un gradiente de agua: MeOH con 0,1 % de ácido fórmico (0-60 %). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar un sólido vítreo de color rosa claro. El material se re-purificó por RP-HPLC (Gilson®, 30 x 100 Varian Polaris C18, gradiente de 10-90 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se combinaron, se trataron con HCl 1 M (1 ml) y se concentraron para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiofeno-3-carboxamida (0,009 g, 0,016 mmol, 16,28 % de rendimiento) como su sal de clorhidrato (sólido vítreo transparente). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,14 (s, 1 H) 4,47 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H) 3,93 (d, *J* = 11,62 Hz, 2 H) 3,37 - 3,44 (m, 3 H) 3,03 (t, *J* = 4,55 Hz, 4 H) 2,85 - 2,99 (m, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 1,78 (d, *J* = 12,38 Hz, 2 H) 1,41 - 1,64 (m, 2 H) 0,94 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 502.

Ejemplo 57

3-(3-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



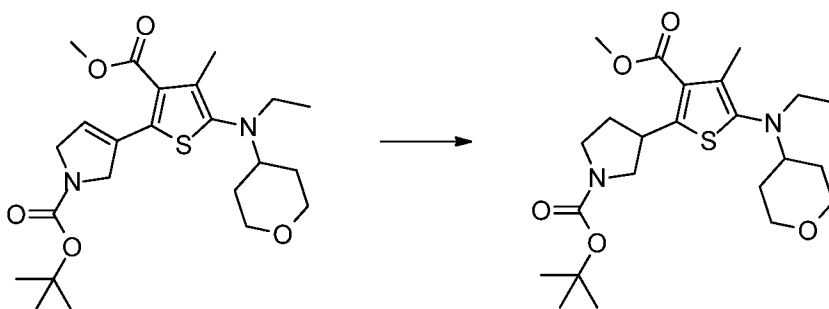
20 a) 3-(5-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo



2-Bromo-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (0,191 g, 0,527 mmol), Cs₂CO₃ (0,344 g, 1,054 mmol) y producto de adición de PdCl₂(dppf)-DCM (0,043 g, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y

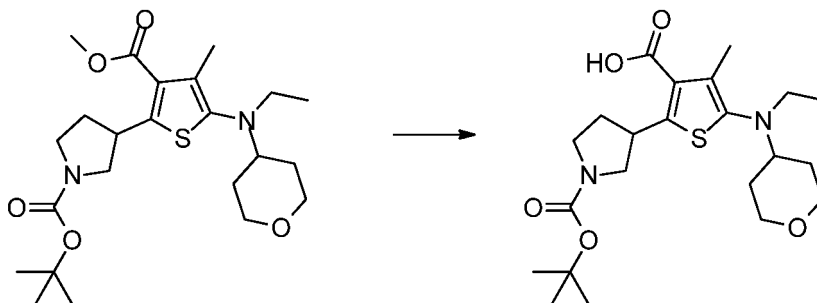
5 agua (1,333 ml) se trataron con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,191 ml, 0,580 mmol). El vial de reacción se lavó abundantemente con argón, se selló y se calentó a 85 °C durante 60 min. La reacción se dejó enfriar a TA. El material se concentró sobre Isolute® HM-N y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 50 g de C18aq Gold usando un gradiente de agua: MeOH con 0,1 % de ácido fórmico (0-100 %). La fracción de producto se concentró para proporcionar 3-(5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,195 g, 0,411 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite de color naranja claro. EM(EN) [M+H]⁺ 451.

b) 3-(5-(Etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



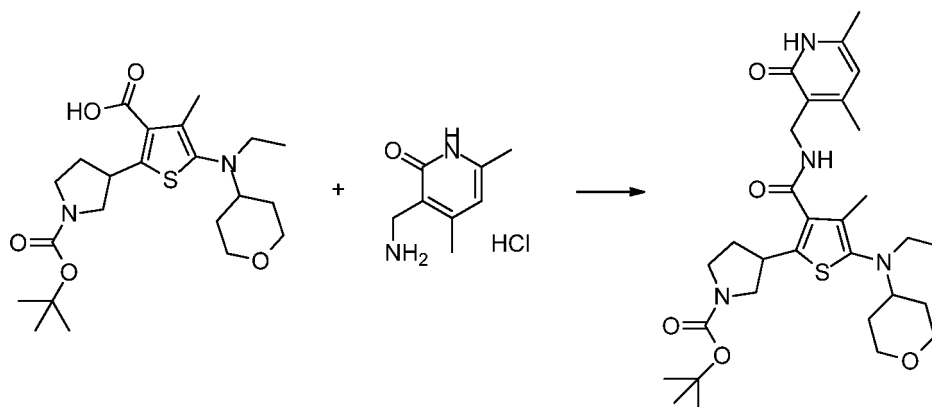
10 Una solución de 3-(5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,333 mmol) en MeOH (7,5 ml) a TA se redujo durante una noche en una atmósfera de H₂ con 20 % catalítico de hidróxido de paladio sobre carbono (de tipo Degussa) (0,023 g, 0,033 mmol). La siguiente mañana, el material se concentró sobre Isolute® HM-N y se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 50 g de C18aq Gold usando un gradiente de agua: MeOH con 0,1 % de ácido fórmico (0-100 %). Las fracciones de producto se concentraron para proporcionar 3-(5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-3-(metoxicarbonil)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,115 g, 0,229 mmol, 68,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM(EN) [M+H]⁺ 453.

c) Ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



20 Se obtuvo ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,111 g, 0,240 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 50b y se usó sin purificación. EM(EN) [M+H]⁺ 439.

d) 3-(3-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

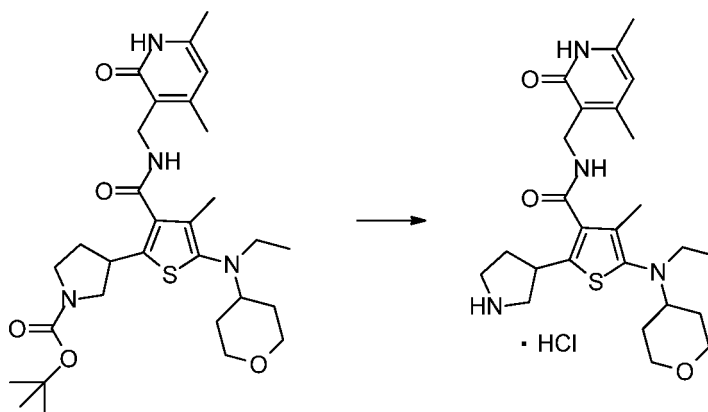


25

Se combinaron ácido 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (0,111 g, 0,253 mmol), clorhidrato de 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-tiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,073 g, 0,121 mmol, 47,8 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (s, 1 H) 8,10 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 4,23 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,83 (d, *J* = 9,09 Hz, 2 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,53 - 3,61 (m, 1H) 3,37 - 3,47 (m, 1H) 3,14 - 3,29 (m, 3 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 2,83 - 2,95 (m, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,14 (s a, 1H) 2,10 (s, 3 H) 1,92 (s, 3 H) 1,74 - 1,86 (m, 1H) 1,68 (d, *J* = 12,63 Hz, 2 H) 1,32 - 1,47 (m, 11 H) 0,88 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 573.

Ejemplo 58

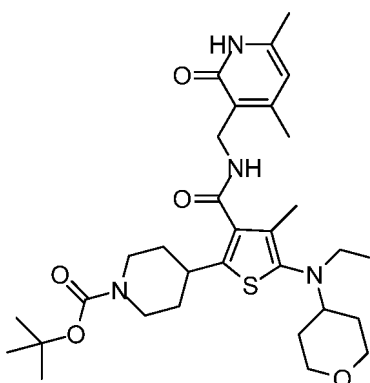
Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida



Una solución de 3-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-tiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,063 g, 0,110 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con HCl 4 M en dioxanos (0,1 ml, 0,400 mmol) y se agitó a TA. Después de 3 días, la reacción se concentró para proporcionar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida (0,051 g, 0,095 mmol, 87 % de rendimiento) como su sal de clorhidrato (sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,60 (s, 1 H) 4,53 (s, 2 H) 3,89 - 4,04 (m, 3 H) 3,75 (dd, *J* = 11,49, 8,21 Hz, 1H) 3,56 (ddd, *J* = 11,62, 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 3,37 - 3,45 (m, 3 H) 3,01 - 3,19 (m, 4 H) 2,45 - 2,56 (m, 4 H) 2,41 (s, 3 H) 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 1,82 (d, *J* = 12,38 Hz, 2 H) 1,50 - 1,62 (m, 2 H) 0,98 (t, *J* = 6,95 Hz, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 473.

Ejemplo 59

4-(3-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-tiofen-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

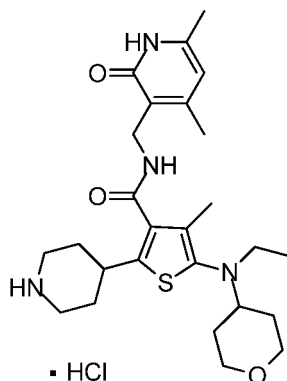


Se preparó 4-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-tiofen-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,360 g, 0,583 mmol, 64,5 % de rendimiento) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 57 y se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1 H) 8,00 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 4,22 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 3,96 (d, *J* = 10,36 Hz, 2

H) 3,83 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H) 3,25 (t, $J = 10,86$ Hz, 2 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 2,83 - 2,94 (m, 3 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,92 (s, 3 H) 1,79 (d, $J = 11,37$ Hz, 2 H) 1,67 (d, $J = 10,61$ Hz, 2 H) 1,35 - 1,47 (m, 12 H) 1,19 - 1,33 (m, 2 H) 0,87 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 587.

Ejemplo 60

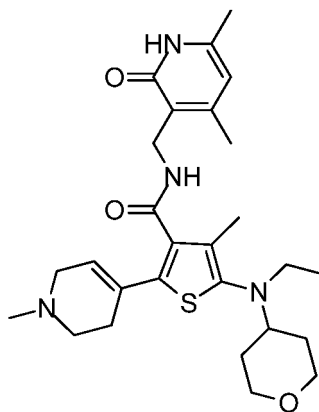
- 5 Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida



- 10 Se preparó *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(piperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida (0,177 g, 0,346 mmol, 60,5 % de rendimiento) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 58 y se aisló como una espuma de color rosa claro. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,12 (s, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,92 (dd, $J = 12,00, 2,40$ Hz, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 3 H) 3,07 (td, $J = 13,07, 2,91$ Hz, 2 H) 2,92 - 3,02 (m, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,14 (d, $J = 13,89$ Hz, 2 H) 2,03 (s, 3 H) 1,73 - 1,94 (m, 4 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 0,94 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 487.

Ejemplo 61

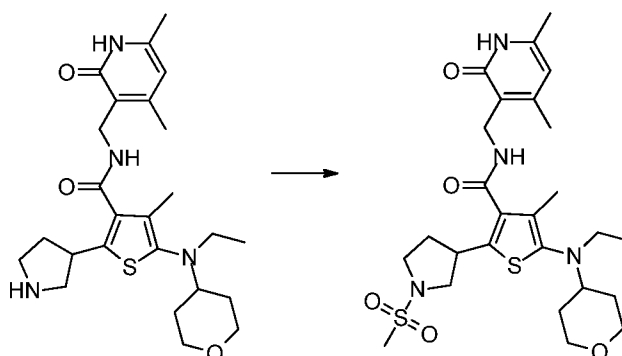
- 15 *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofeno-3-carboxamida



- 20 Se preparó *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofeno-3-carboxamida (0,104 g, 0,198 mmol, 47,8 % de rendimiento) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 57 y se aisló en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1 H) 8,04 (t, $J = 5,18$ Hz, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 5,81 (m, $J = 3,50, 3,50$ Hz, 1 H) 4,20 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H) 3,83 (dd, $J = 11,37, 2,78$ Hz, 2 H) 3,25 (t, $J = 10,86$ Hz, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 5 H) 2,38 - 2,45 (m, 2 H) 2,30 (s, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 1,69 (d, $J = 10,86$ Hz, 2 H) 1,41 (cd, $J = 12,04, 4,29$ Hz, 2 H) 0,89 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H). EM(EN) $[M+H]^+$ 499.

- 25 **Ejemplo 62**

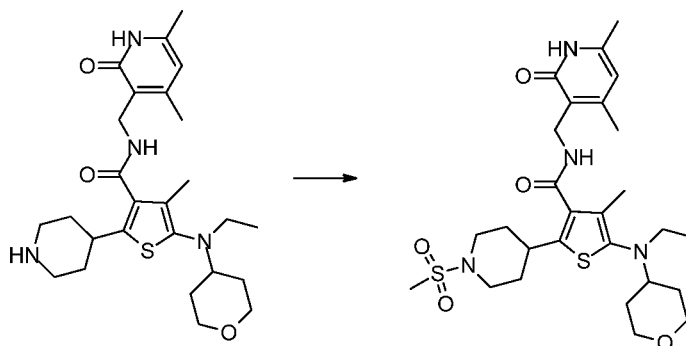
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida



Una suspensión de clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(pirrolidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida (0,051 g, 0,100 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se trató con TEA (60 μl , 0,430 mmol). Después de 1 minuto de agitación, la solución de color castaño homogénea se trató con cloruro de metanosulfonilo (9 μl , 0,115 mmol) y se mantuvo a TA bajo argón durante 30 min. La solución de reacción se purificó sobre una ISCO® Combiflash Rf sobre 12 g de sílice usando un gradiente de heptano : (3/1) EtOAc / EtOH con 1 % de NH_4OH . La fracción de producto se concentró para proporcionar un aceite transparente. La trituration con MeOH dio *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)tiofeno-3-carboxamida (0,032 g, 0,055 mmol, 55,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,11 (s, 1 H) 4,45 (d, $J = 2,53$ Hz, 2 H) 3,93 (dd, $J = 12,00, 2,15$ Hz, 2 H) 3,80 (tt, $J = 9,66, 7,14$ Hz, 1 H) 3,59 - 3,69 (m, 1 H) 3,54 (ddd, $J = 9,92, 8,27, 2,78$ Hz, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 3 H) 3,16 (t, $J = 9,47$ Hz, 1 H) 2,93 - 3,04 (m, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,33 (dtd, $J = 12,60, 6,52, 6,52, 2,91$ Hz, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 1,97 - 2,02 (m, 1 H) 1,79 (dt, $J = 12,76, 1,96$ Hz, 2 H) 1,47 - 1,61 (m, 2 H) 0,95 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551.

15 Ejemplo 63

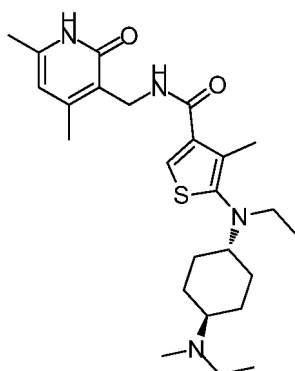
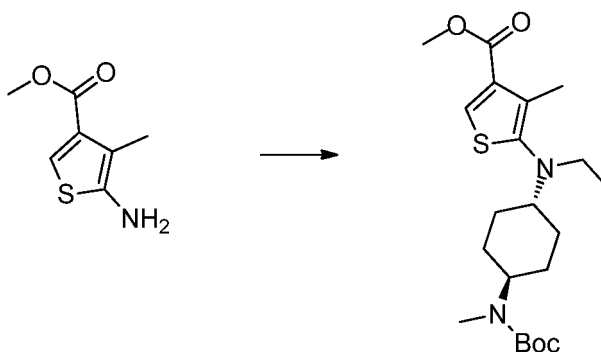
N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida



Se preparó *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tiofeno-3-carboxamida (0,026 g, 0,044 mmol, 42,6 % de rendimiento) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 62 y se aisló en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,11 (s, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,93 (d, $J = 8,08$ Hz, 2 H) 3,75 (d, $J = 12,13$ Hz, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 3,00 - 3,13 (m, 1 H) 2,92 - 2,99 (m, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 2,64 - 2,78 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 1,93 - 2,08 (m, 5 H) 1,78 (d, $J = 12,13$ Hz, 2 H) 1,45 - 1,71 (m, 4 H) 0,94 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565.

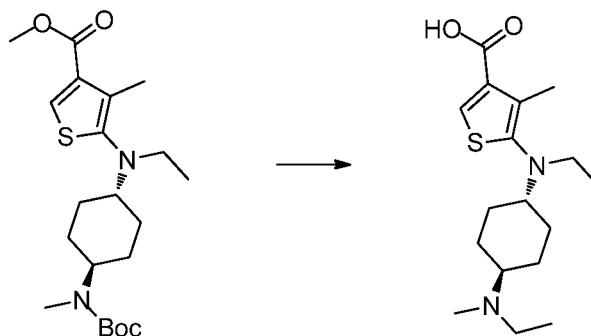
25 Ejemplo 64

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(*trans*-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metil-2-tiofeno-3-carboxamida

a) 5-((4-((*tert*-Butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo

5 Una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (160 mg, 0,934 mmol), metil(4-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (255 mg, 1,121 mmol) y AcOH (0,053 ml, 0,934 mmol) en DCE (6 ml) se agitó durante 30 min a TA. Se añadió NaBH(OAc)₃ (792 mg, 3,74 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Se añadió acetaldehído (0,079 ml, 1,402 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y Na₂CO₃ 1 M (5 ml). La mezcla se diluyó con DCM (40 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtAOc:hexano) para dar 5-((4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (203 mg, 0,470 mmol, 50,3 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro (7:3 mezcla de isómeros *cis* y *trans*). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 16,42 Hz, 1H), 3,86 (s, 4H), 2,87-3,05 (m, 2H), 2,63-2,83 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 2,00 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 1,57-1,86 (m, 3H), 1,43-1,51 (m, 11H), 0,86-1,05 (m, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 411,2.

15 b) Ácido 5-(etil(*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



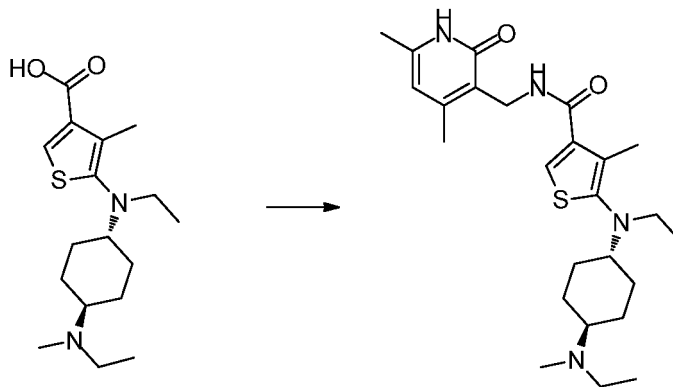
20 A una solución de 5-((4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (203 mg, 0,494 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2,5 ml). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y Na₂CO₃ 1 M (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó.

A una solución del residuo en acetona (7,5 ml) se añadió carbonato potásico (205 mg, 1,483 mmol) y yodoetano (0,034 ml, 0,544 mmol). La reacción se agitó durante una noche a TA, momento en el que se filtró y se evaporó.

A una solución del residuo en MeOH (10 ml) se añadió NaOH 5 M (0,494 ml, 2,472 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 24 h, momento en el que se añadió HCl 6 M (0,5 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó

por HPLC preparativa (12 a 25 % de AcCN:H₂O con 0,1 % de ácido fórmico, modificador) para dar ácido 5-(etil((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (80 mg, 0,231 mmol, 46,7 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,97 (s, 1H), 3,15-3,28 (m, 3H), 3,05 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,00-2,21 (m, 4H), 1,61 (dc, *J* = 2,53, 12,38 Hz, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,2.

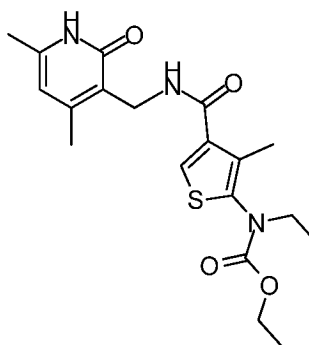
c) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



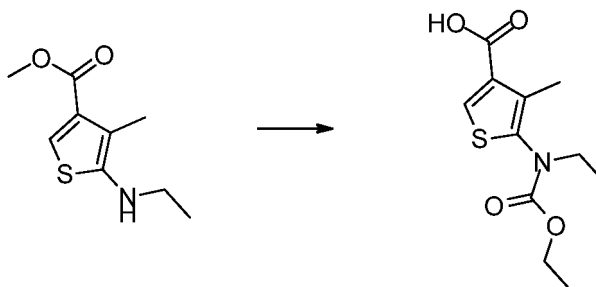
A una suspensión de ácido 5-(etil((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (80 mg, 0,247 mmol) en DMF (5 ml) se añadió EDC (56,7 mg, 0,296 mmol), seguido de HOAt (40,3 mg, 0,296 mmol) y clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (55,8 mg, 0,296 mmol). Después de 5 minutos, Se añadió NMM (0,108 ml, 0,986 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (5 a 30 % de AcCN:agua con 0,1 % de ácido fórmico) para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (30 mg, 0,062 mmol, 25,2 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,56 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,11-3,26 (m, 3H), 3,02 (c, *J* = 6,91 Hz, 2H), 2,86 (tt, *J* = 3,47, 11,56 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,01-2,18 (m, 4H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 459,3.

Ejemplo 65

(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofeno-2-il)(etil)carbamato de etilo



a) Ácido 5-((etoxicarbonil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico

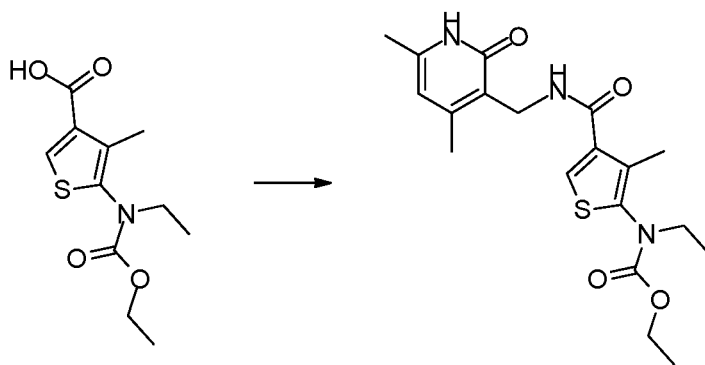


A una solución de 5-(etilamino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,502 mmol) en CHCl₃ (10 ml) se añadió cloroformiato de etilo (0,241 ml, 2,509 mmol). La reacción se mantuvo durante una noche, momento en el

que se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EtAOc : Hexano).

5 A una solución del residuo purificado en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 1 M (2 ml, 2,0 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que se neutralizó con HCl 6 M y se evaporó para dar ácido 5-((etoxicarbonil)etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (100 mg, 0,194 mmol, 38,7 % de rendimiento), contaminado con NaCl (se supuso 50 % p/p). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 - 1,22 (m, 6 H) 2,09 - 2,16 (m, 3 H) 3,55 (c, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 4,06 (s a, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 12,69 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 258,0.

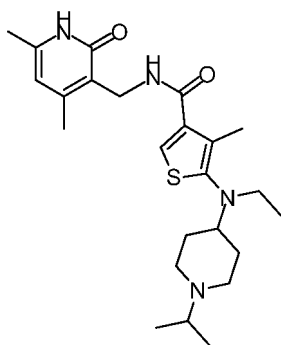
b) 4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo



10 A una suspensión de ácido 5-((etoxicarbonil)etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (50 mg, 0,194 mmol) (mezcla con NaCl, se supuso 50 % p/p) en DMF (5 ml) se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (32,5 mg, 0,214 mmol), EDC (44,7 mg, 0,233 mmol) y HOAt (31,7 mg, 0,233 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se añadió NMM (0,085 ml, 0,777 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (5 a 70 % de AcCN:H₂O con 0,1 % de ácido fórmico) para dar 4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)carbamato de etilo (35 mg, 0,085 mmol, 43,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 1,18 (t, *J* = 7,07 Hz, 6 H) 2,15 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,64 (c, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 4,14 (s a, 2 H) 4,39 - 4,53 (m, 2 H) 6,13 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 392,1.

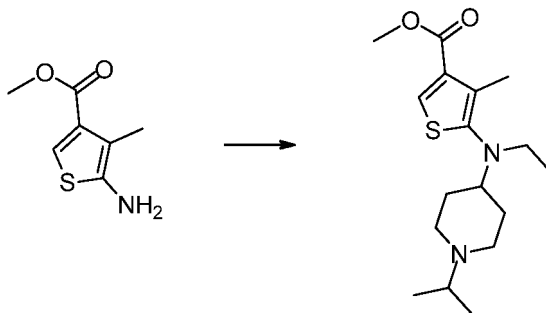
Ejemplo 66

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



20

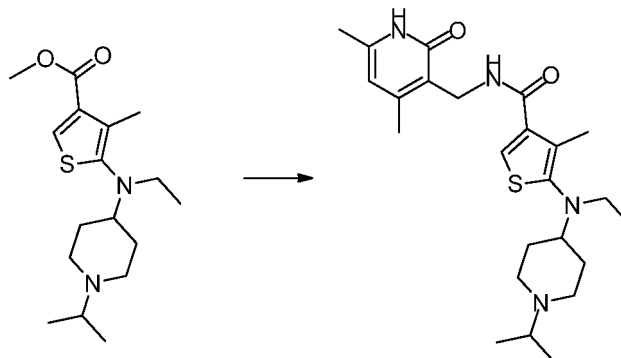
a) 5-(Etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 64a usando 1-isopropilpiperidin-4-ona, se preparó 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (70,2 % de rendimiento) en forma de un

sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,98-3,29 (m, 6H), 2,78 (t, J = 11,62 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,07 (d, J = 13,14 Hz, 2H), 1,65-1,84 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,07 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,1.

- 5 b) *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

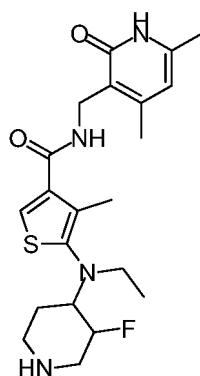


A una solución de 5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (280 mg, 0,863 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió NaOH 6 M (1 ml, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante una noche, momento en el que se añadió HCl 6 M (1 ml) y la mezcla se concentró.

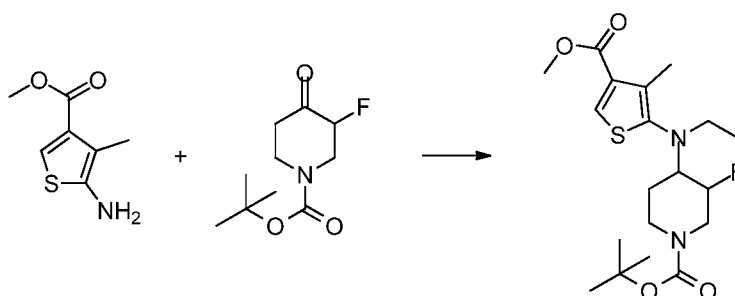
- 10 A una suspensión del sólido resultante en DMF (5 ml) se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (144 mg, 0,949 mmol), EDC (199 mg, 1,035 mmol) y HOAt (141 mg, 1,035 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se añadió NMM (0,379 ml, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC preparativa (5-40 % de AcCN:H₂O con 0,1 % de ácido fórmico como modificador) para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (156 mg, 0,305 mmol, 35,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,62 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,40-3,56 (m, 3H), 2,90-3,20 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 2,15 (d, J = 12,13 Hz, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,34 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 0,97 (t, J = 7,07 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 445,2.

Ejemplo 67

- 20 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



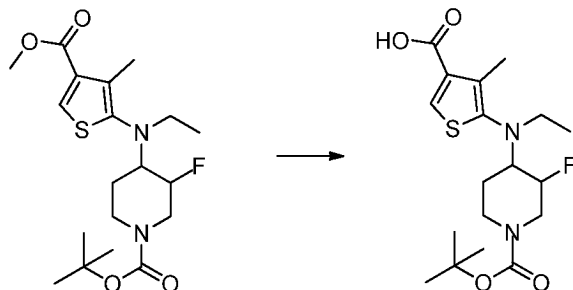
- a) 4-(Etil(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento general de aminación reductora descrito en el Ejemplo 64a, se preparó 4-(etil(4-

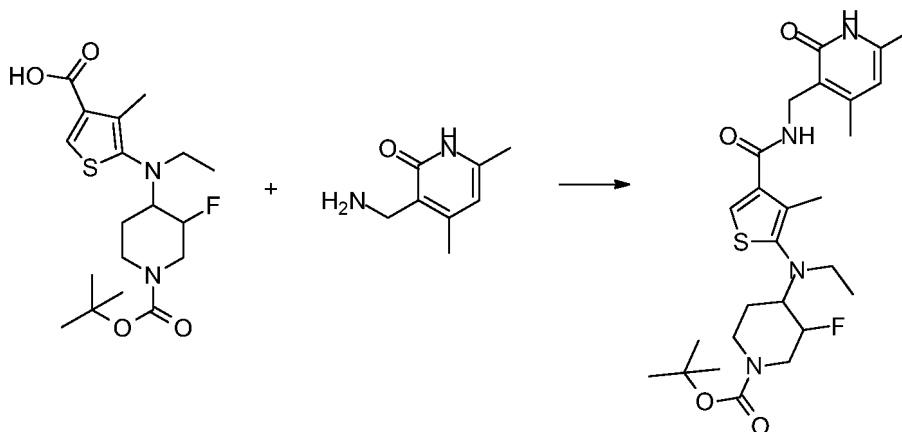
(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (728 mg, 51 %) en forma de un residuo oleoso. RMN ^1H (DMSO-*d*6) δ : 8,11 (s, 1H), 4,59 - 5,03 (m, 1H), 4,16 (s a, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,91 - 3,11 (m, 3H), 2,80 (s a, 1H), 2,67 (dd, $J = 3,8, 1,8$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,50 - 1,71 (m, 2H), 1,37 (s, 8H), 0,80 - 0,90 (m, 4H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

- 5 b) Ácido 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



Siguiendo el procedimiento general de saponificación descrito en el Ejemplo 64a en el Ejemplo 64a, se preparó ácido 5-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxílico (1,3 g). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

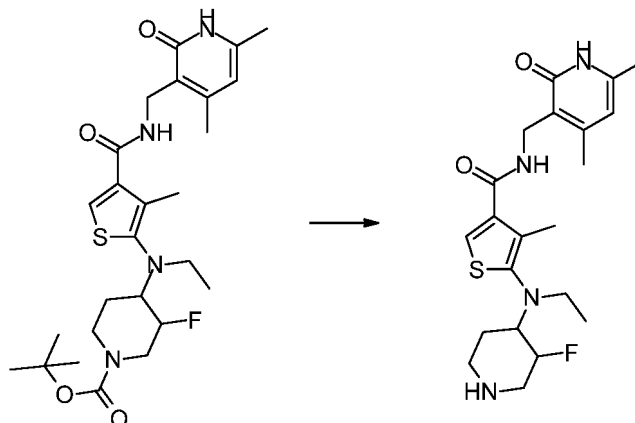
- 10 c) 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Siguiendo el procedimiento general de acoplamiento descrito en el Ejemplo 64c, se preparó 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(etil)amino)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (848 mg, 92 %). RMN ^1H (DMSO-*d*6) δ : 11,49 (s, 1H), 7,96 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,22 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 4,00 (s a, 1H), 2,86 - 3,09 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,08 - 2,21 (m, 9H), 1,56 - 1,71 (m, 2H), 1,30 - 1,45 (m, 9H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.

- 15

- d) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

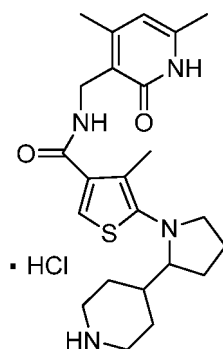


- 20 Siguiendo el procedimiento general de desprotección de Boc ahí descrito y purificación por cromatografía

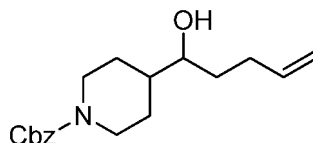
ultrarrápida (DCM : 90/10/1 de DCM/MeOH/NH₄OH), se preparó *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (264 mg, 78 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 11,49 (s a, 1H), 7,95 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,96 - 3,07 (m, 3H), 2,76 - 2,95 (m, 2H), 2,55 - 2,67 (m, 1H), 2,25 - 2,47 (m, 1H), 2,06 - 2,21 (m, 9H), 1,60 (cd, *J* = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 1,44 - 1,52 (m, 1H), 0,86 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 421.

Ejemplo 68

Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida

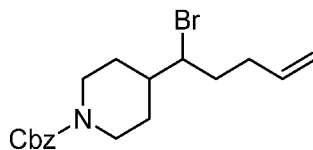


10 a) 4-(1-Hidroxipent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



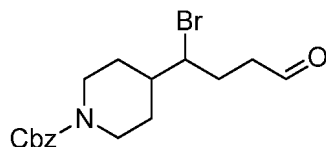
15 A una solución enfriada (-78 °C) de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (2,3 g, 9,30 mmol) en THF (70 ml) se añadió bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio, 0,5 M en THF (37,2 ml, 18,60 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,21 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 - 1,89 (m, 9 H), 2,08 - 2,38 (m, 2 H), 2,76 (s a, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 1 H), 4,26 (s a, 2 H), 4,93 - 5,21 (m, 5 H), 5,86 (ddt, *J* = 17,05, 10,23, 6,69, 6,69 Hz, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 5 H). EM(EN) [M+H]⁺ 304,1.

20 b) 4-(1-Bromopent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



25 A una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-hidroxipent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (850 mg, 2,80 mmol) y tetrabromuro de carbono (1208 mg, 3,64 mmol) en THF (16 ml) se añadió trifenilfosfina (955 mg, 3,64 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (402 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 - 1,55 (m, 1 H), 1,68 - 2,03 (m, 5 H), 2,21 (dc, *J* = 15,16, 7,49 Hz, 1 H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,78 (s a, 2 H), 3,89 - 4,05 (m, 1 H), 4,98 - 5,23 (m, 4 H), 5,79 (m, 1 H), 7,30 - 7,47 (m, 5 H). EM(EN) [M+H]⁺ 366,0, 368,0.

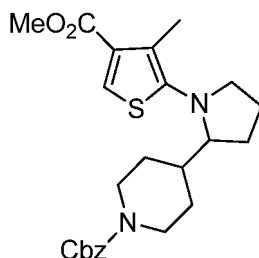
c) 4-(1-Bromo-4-oxobutil)piperidina-1-carboxilato de bencilo



30 A una solución de 4-(1-bromopent-4-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 1,092 mmol) en acetona (3 ml) y agua (0,667 ml) se añadieron NMO (154 mg, 1,310 mmol) y tetraóxido de osmio y 2,5 % en *t*-BuOH (0,055 ml,

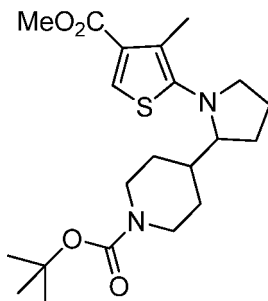
4,37 μmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con THF (6 ml) y agua (3 ml) y se añadió peryodato sódico (467 mg, 2,184 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (360 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 - 1,57 (m, 1 H), 1,69 - 1,94 (m, 2 H), 1,99 - 2,11 (m, 1 H), 2,16 - 2,32 (m, 1 H), 2,69 - 2,91 (m, 4 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 4,21- 4,45 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 7,31 - 7,44 (m, 5 H), 9,81 - 9,90 (m, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,0, 370,0.

d) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 5-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,876 mmol) en MeOH (8 ml) se añadieron 4-(1-bromo-4-oxobutil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (355 mg, 0,964 mmol) y AcOH (0,050 ml, 0,876 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió NaBH_3CN (138 mg, 2,190 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (203 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 - 1,32 (m, 2 H) 1,52 - 2,04 (m, 7 H) 2,30 - 2,37 (m, 3 H) 2,56 - 2,86 (m, 3 H) 3,18 - 3,32 (m, 1 H) 3,42 (dt, $J = 9,28, 5,72$ Hz, 1 H) 3,83 - 3,88 (m, 3 H) 4,22 (s a, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 7,29 - 7,46 (m, 5 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,2.

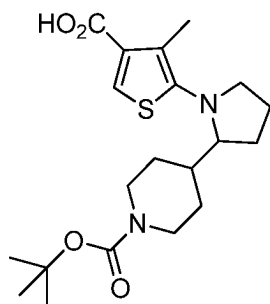
e) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,452 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 33 % de HBr en AcOH (0,744 ml, 4,52 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se trató con 10 % de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró.

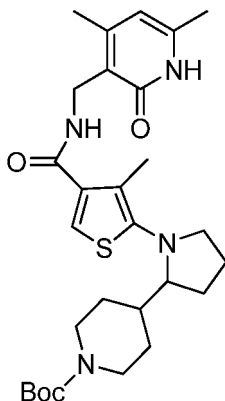
A una solución del residuo oleoso en DCM (5 ml) se añadió TEA (0,189 ml, 1,356 mmol) y Boc_2O (0,210 ml, 0,904 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 6 h, se inactivó con 10 % de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 - 1,32 (m, 3 H), 1,41 - 2,04 (m, 21 H), 2,33 (s, 3 H), 2,46 - 2,66 (m, 2 H), 2,78 (dt, $J = 9,16, 7,42$ Hz, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 1 H), 3,42 (dt, $J = 9,35, 5,68$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,14 (c, $J = 7,16$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,1.

f) Ácido 5-(2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofeno-3-carboxílico



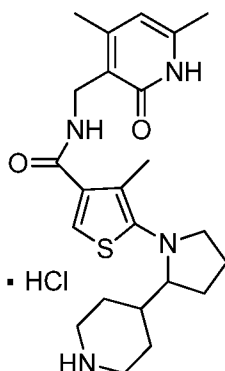
5 A una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,294 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOH 8 M (0,184 ml, 1,469 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para retirar el MeOH. El residuo se trató con agua y se acidificó usando HCl 1 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido 5-(2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (110 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 - 1,30 (m, 1 H), 1,41 - 2,05 (m, 20 H), 2,35 (s, 3 H), 2,50 - 2,67 (m, 2 H), 2,74 - 2,90 (m, 1 H), 3,19 - 3,31 (m, 1H), 3,45 (dt, *J* = 9,22, 5,62 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 395,1.

10 g) 4-(1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 A una solución de ácido 5-(2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxílico (110 mg, 0,279 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (68,4 mg, 0,362 mmol), NMM (0,184 ml, 1,673 mmol), EDC (107 mg, 0,558 mmol) y HOAt (76 mg, 0,558 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10 - 1,23 (m, 1 H), 1,41 - 2,02 (m, 20 H), 2,27 (m, 6H), 2,40 (s, 3 H), 2,49 - 2,67 (m, 2 H), 2,70 - 2,83 (m, 1 H), 3,16 - 3,27 (m, 1H), 3,40 (dt, *J* = 9,16, 5,65 Hz, 1 H), 4,47 - 4,56 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 7,19 - 7,36 (m, 3 H). EM(EN) [M+H]⁺ 529,2.

20 h) Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida

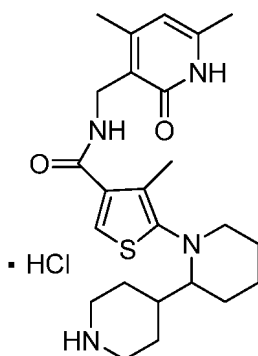


25 A una suspensión de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,227 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 N en dioxanos

(1 ml, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida (55 mg) como su sal de clorhidrato (sólido de color pardo pálido). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,34 - 1,52 (m, 2 H) 1,60 - 2,01 (m, 8 H) 2,13 - 2,34 (m, 9 H) 2,63 - 2,83 (m, 3 H) 3,12 - 3,41 (m, 4 H) 4,18 - 4,33 (m, 2 H) 5,67 - 5,85 (m, 1 H) 6,06 - 6,15 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,33 (s a, 1 H) 8,67 - 9,02 (m, 2 H). EM(EN) [M+H]⁺ 429,2.

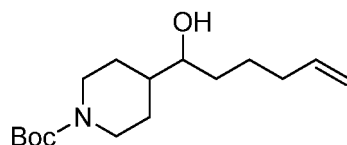
Ejemplo 69

Clorhidrato de 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



10

a) 4-(1-Hidroxihex-5-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

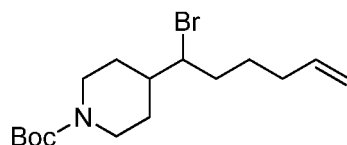


15

20

A una solución enfriada (-78 °C) de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,69 mmol) en THF (20 ml) se añadió bromuro de pent-4-en-1-il magnesio (11,25 ml, 5,63 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl saturada y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (780 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 - 1,87 (m, 18 H), 2,02 - 2,21 (m, 2 H), 2,67 (m, 2H), 3,31 - 3,50 (m, 1 H), 4,02 - 4,29 (m, 2 H), 4,92 - 5,12 (m, 2 H), 5,83 (ddt, *J* = 16,99, 10,29, 6,57, 6,57 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 284,2.

b) 4-(1-Bromohex-5-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

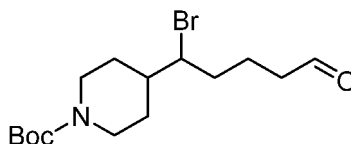


25

30

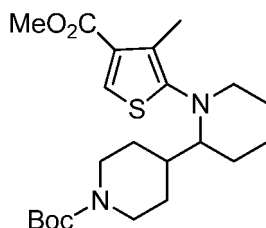
A una solución enfriada (0 °C) de 4-(1-hidroxihex-5-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (770 mg, 2,72 mmol) y tetrabromuro de carbono (1171 mg, 3,53 mmol) en THF (12 ml) se añadió trifenilfosfina (926 mg, 3,53 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (540 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 - 2,30 (m, 20 H), 2,69 (s a, 1 H), 3,33 - 3,54 (m, 1 H), 4,19 (s a, 1 H), 4,93 - 5,07 (m, 2 H), 5,70 - 5,97 (m, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 346,1, 348,1.

c) 4-(1-Bromo-5-oxopentil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



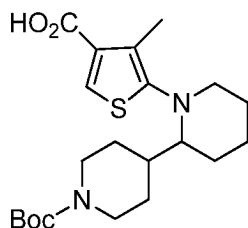
5 A una solución de 4-(1-bromohex-5-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (530 mg, 1,530 mmol) en acetona (8 ml) y agua (0,9 ml) se añadieron NMO (215 mg, 1,837 mmol) y tetraóxido de osmio (2,5 % en *t*-BuOH, 0,077 ml, 6,12 μ mol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se trató con THF (6 ml) y agua (3 ml). Se añadió peryodato sódico (655 mg, 3,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (480 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM(EN) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370,1, 372,1.

d) 1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltofeno-2-il)-[2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



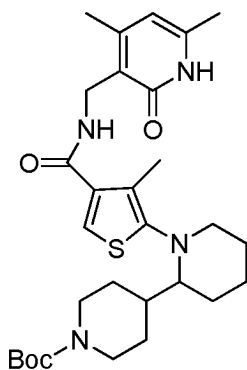
10
15 A una solución de 5-amino-4-metiltofeno-3-carboxilato de metilo (120 mg, 0,701 mmol) en MeOH (4 ml) se añadieron 4-(1-bromo-5-oxopentil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (269 mg, 0,771 mmol) y AcOH (0,040 ml, 0,701 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió NaBH_3CN (176 mg, 2,80 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 7 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para dar 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltofeno-2-il)-[2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (84 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 - 1,87 (m, 20 H), 2,28 - 2,73 (m, 8 H), 3,02 (m, 1 H), 3,86 (m, 4 H), 4,76 - 4,79 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,2.

e) Ácido 5-(1'-(*tert*-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltofeno-3-carboxílico



20
25 A una solución de 1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltofeno-2-il)-[2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0,133 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOH (0,166 ml, 0,663 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se concentró para retirar el MeOH. La solución acuosa restante se acidificó usando HCl 1 N y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar ácido 5-(1'-(*tert*-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltofeno-3-carboxílico (50 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 - 2,30 (m, 20 H), 2,30 - 2,70 (m, 8 H), 3,05 - 3,07 (m, 1 H), 4,03 - 4,17 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,2.

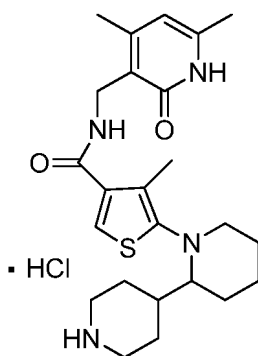
f) 1-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltofeno-2-il)-[2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



30 A una solución de ácido 5-(1'-(*tert*-butoxicarbonil)-[2,4'-bipiperidin]-1-il)-4-metiltofeno-3-carboxílico (50 mg, 0,122 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (30,0 mg, 0,159 mmol), NMM (0,067 ml, 0,612 mmol), EDC (46,9 mg, 0,245 mmol) y HOAt (33,3 mg, 0,245 mmol). La mezcla

se agitó a TA durante 18 h. La reacción se interrumpió con agua. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (53 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 - 1,18 (m, 2 H), 1,36 (s, 15 H), 1,48 - 1,73 (m, 5 H), 2,08 - 2,24 (m, 10 H), 2,93 (d, *J* = 11,37 Hz, 1 H), 3,91 (d, *J* = 11,37 Hz, 2 H), 4,17 - 4,29 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,95 (t, *J* = 5,05 Hz, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 543,6.

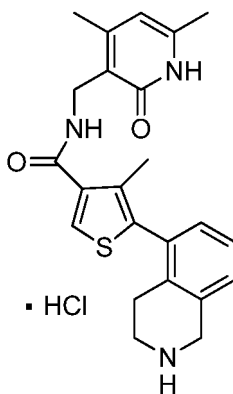
- 5 g) Clorhidrato de 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



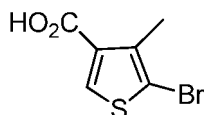
- 10 A una solución de 1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-[2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (51 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (29 mg) como su sal de clorhidrato (sólido de color blanquecino). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,31 - 1,83 (m, 10 H), 2,09 - 2,25 (m, 8 H), 2,62 - 2,77 (m, 1 H), 2,94 (d, *J* = 11,87 Hz, 1 H), 3,20 (d, *J* = 11,37 Hz, 2 H), 4,17 - 4,33 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 443,2.

Ejemplo 70

- 20 Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofeno-3-carboxamida

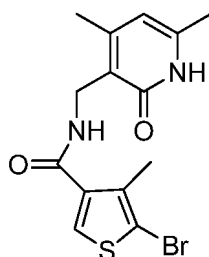


- a) Ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-3-carboxílico



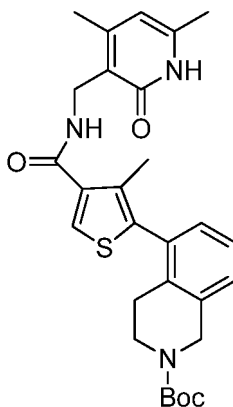
- 25 A una solución de 5-bromo-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (350 mg, 1,489 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió NaOH 4 N (1,861 ml, 7,44 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con agua, se acidificó usando HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar ácido 5-bromo-4-metiltiofeno-3-carboxílico (320 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,48 (s, 3 H), 8,24 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 220,8, 222,8.

- b) 5-Bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



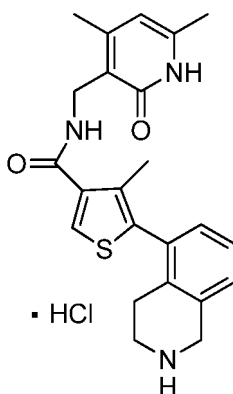
5 A una solución de ácido 5-bromo-4-metil-3-tiofeno-carboxílico (320 mg, 1,447 mmol) en DMSO (8 ml) se añadieron clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (355 mg, 1,882 mmol), NMM (0,955 ml, 8,68 mmol), EDC (555 mg, 2,89 mmol) y HOAt (394 mg, 2,89 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 5-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-3-tiofeno-carboxamida (460 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,11 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 4,23 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,18 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H), 11,49 (s a, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 355,0, 357,0.

10 c) 5-(4-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-2-tiofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



15 A un tubo para microondas de 10 ml se añadieron 5-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-3-tiofeno-carboxamida (60 mg, 0,169 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (79 mg, 0,220 mmol), DMF (2 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,338 ml, 0,676 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min mediante burbujeo de nitrógeno. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (19,52 mg, 0,017 mmol) y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 9 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100 % de EtOAc/hexanos) para dar 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metil-2-tiofenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 9 H), 1,68 (s a, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,60 (m, 2 H), 3,56 (s a, 2 H), 4,46 - 4,72 (m, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 7,06 - 7,27 (m, 3 H), 7,44 (s. a. 1H), 7,64 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 508,2.

d) Clorhidrato de *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofeno-3-carboxamida

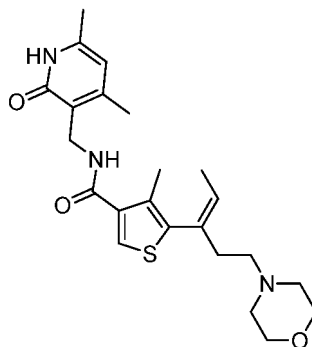


25

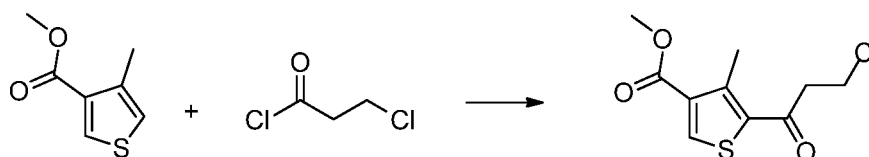
- 5 A una solución de 5-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (31 mg, 0,061 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (400 μ l, 5,19 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se re-disolvió en THF (2 ml), se trató con HCl 1 N y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofeno-3-carboxamida (27 mg) como su sal de clorhidrato (sólido de color pardo pálido). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,05 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,67 (t, $J = 6,06$ Hz, 2 H), 3,32 (s a, 2 H), 4,21 - 4,41 (m, 4 H), 5,91 (s, 1 H), 7,21 (dd, $J = 6,95, 1,64$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,43 (m, 2 H), 8,18 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,2.

Ejemplo 71

- 10 (Z)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida

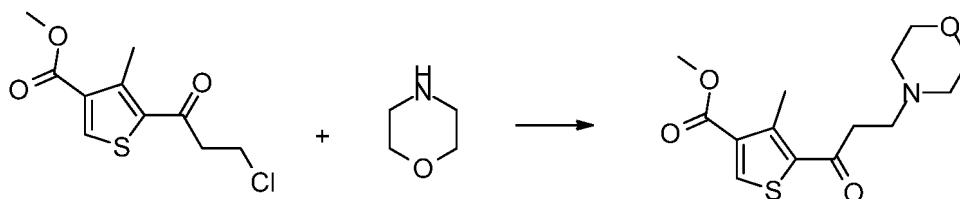


- a) 5-(3-Cloropropanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



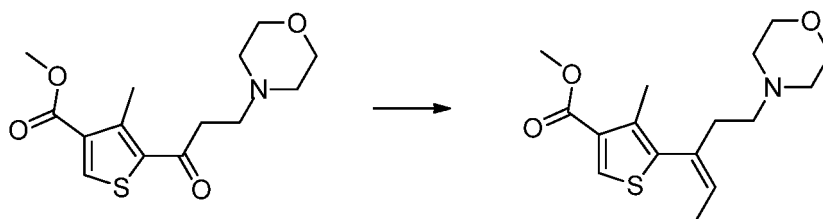
- 15 A una mezcla enfriada (0 °C) de cloruro de aluminio (186 mg, 1,398 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-cloropropanoilo (0,123 ml, 1,282 mmol) en DCM (5 ml), seguido gota a gota de una solución de 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (182 mg, 1,165 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó durante 16 h. La CL-EM mostró un 10 % de conversión. A la reacción se añadió cloruro de aluminio adicional (186 mg, 1,398 mmol) y cloruro de 3-cloropropanoilo (0,123 ml, 1,282 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, momento en el que se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (265 mg, 1,07 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,85 (s, 3 H) 3,36 (t, $J = 6,69$ Hz, 2 H) 3,86 - 4,01 (m, 5 H) 8,27 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246,9.
- 20

- b) 4-Metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofeno-3-carboxilato de metilo



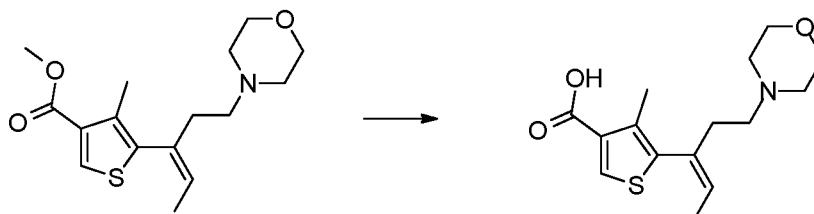
- 25 Una mezcla de 5-(3-cloropropanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (248 mg, 1,005 mmol) y morfolina (4 ml, 45,9 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 5 min. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0 % a 100 % de EtOAc:Hex; 10 g de columna de gel de sílice HP) para dar 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (187 mg, 0,69 mmol, 62,6 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,53 (s a, 4 H) 2,78 - 2,95 (m, 5 H) 3,08 (t, $J = 6,82$ Hz, 2 H) 3,73 (t, $J = 4,29$ Hz, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 8,24 (s, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,0.
- 30

- c) 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo



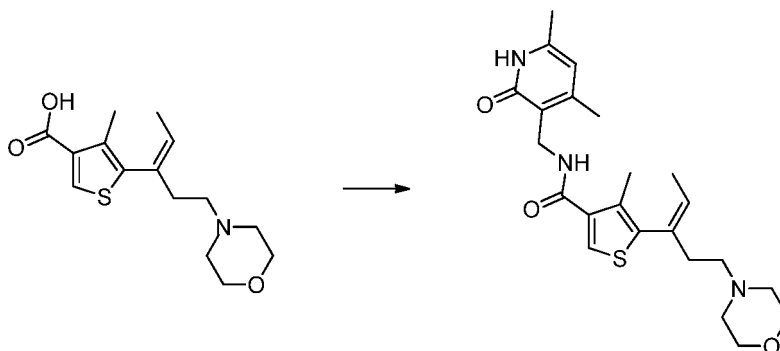
A una solución enfriada (0 °C) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (278 mg, 0,748 mmol) se añadió gota a gota *t*-BuOK 1 N (740 μ l, 0,740 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se añadió 4-metil-5-(3-morfolinopropanoil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (187 mg, 0,629 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 16 h, momento en el que se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0 % a 100 % de EtOAc:Hex; 25 g de columna de gel de sílice HP) para dar 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo (172 mg, 0,566 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,31 - 2,66 (m, 8 H) 3,71 (s a, 4 H) 3,82 - 4,02 (m, 3 H) 5,76 - 6,02 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 310,1.

10 d) Ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxílico



Una solución de 4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo (45 mg, 0,145 mmol) y NaOH 1 N (0,218 ml, 0,218 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h, momento en el que se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXI, 100 x 30 mm, 5 micrómetros, gradiente de 7 min: 5 % de CH₃CN/H₂O/0,1 % de ácido fórmico a 50 % de CH₃CN/H₂O/0,1 % de ácido fórmico) para dar ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxílico (24 mg, 0,84 mmol, 57,7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,13-12,21 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,84 (c, *J* = 6,74 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 4,67 Hz, 4H), 2,57-3,05 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,82 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 296,0.

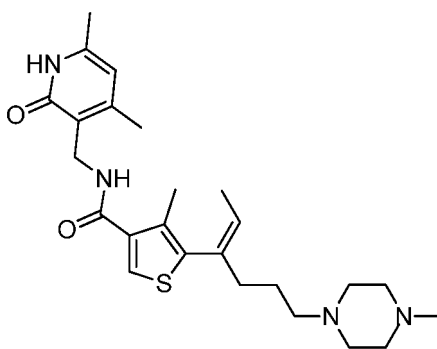
20 e) (Z)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida



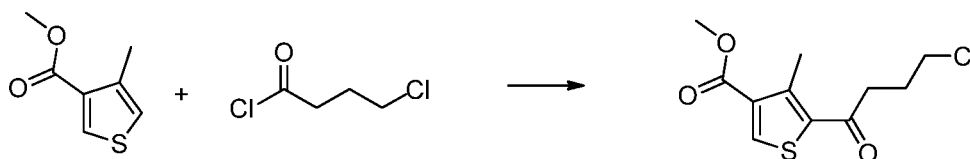
A una solución de ácido (Z)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxílico (24,8 mg, 0,084 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (20,59 mg, 0,109 mmol), NMM (0,046 ml, 0,420 mmol), HOAt (22,85 mg, 0,168 mmol) y EDC (32,2 mg, 0,168 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida (28 mg, 0,065 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,60 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,80 (d, *J* = 6,06 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 5,81 Hz, 2H), 3,71 (s a, 4H), 2,41 (s, 11H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,57 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 430,1.

Ejemplo 72

(Z)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida

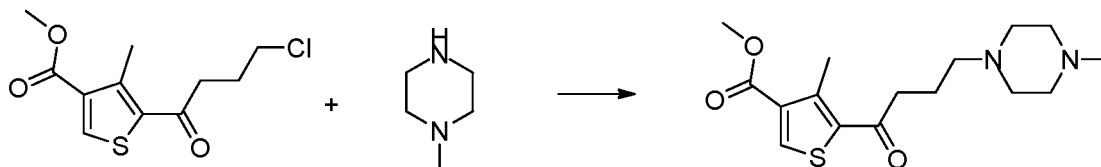


a) 4-Metiltiofeno-3-carboxilato de metilo



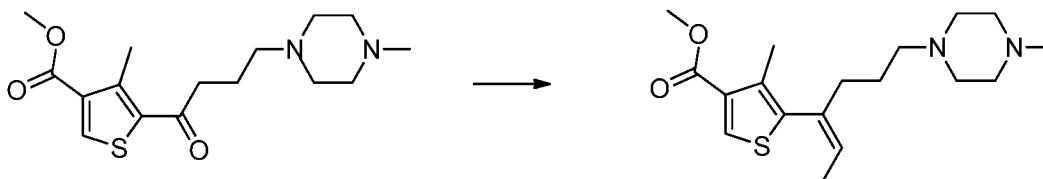
5 A una mezcla (0 °C) enfrida de cloruro de aluminio (4,10 g, 30,7 mmol) en DCM (30 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-clorobutanoilo (3,07 ml, 28,8 mmol) en DCM (5 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (3 g, 19,21 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó durante 16 h, momento en el que la CL-EM mostró un 50 % de conversión. A la mezcla se le añadió cloruro de aluminio (4,10 g, 30,7 mmol) y cloruro de 4-clorobutanoilo (3,07 ml, 28,8 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en hielo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0 % a 100 % de DCM:Hex; 50 g de columna de gel de sílice HP). El residuo se trituró con heptano para dar 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (5,3 g, 10,09 mmol, 52,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,24 (quint., J = 6,57 Hz, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 260,9.

15 b) 4-Metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofeno-3-carboxilato de metilo



20 Una mezcla de 5-(4-clorobutanoil)-4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (1,30 g, 4,99 mmol) y 1-metilpiperazina (3 ml, 4,99 mmol) se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 5 min, momento en el que se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0 % a 20 % de MeOH:DCM; 50 g de columna de gel de sílice HP) para dar 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (645 mg, 1,988 mmol, 39,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,89 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,43 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (quint., J = 7,01 Hz, 2H). EM(EN) [M+H]⁺ 325,1.

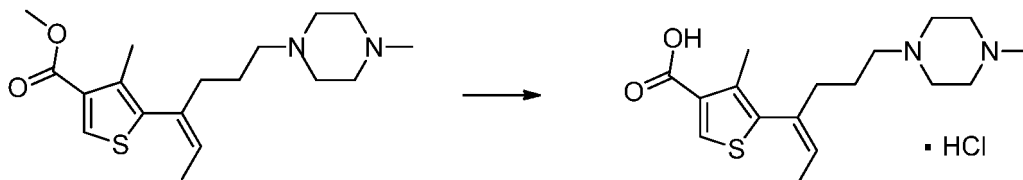
25 c) 4-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo



30 A una solución enfrida (0 °C) de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1613 mg, 4,35 mmol) se añadió gota a gota *t*-BuOK 1 N (4,35 ml, 4,35 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se añadió 4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butanoil)tiofeno-3-carboxilato de metilo (470 mg, 1,449 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, momento en el que se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de Biotage® (0 % a 100 % de EtOAc:Hex después 0 a 15 % de MeOH:DCM; 25 g de

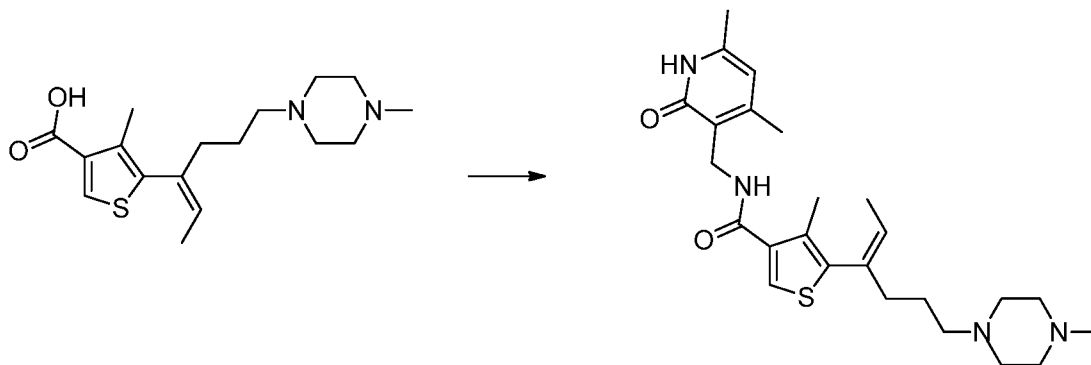
columna de gel de sílice HP) para dar 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo (471 mg, 1,399 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite. EM(EN) $[M+H]^+$ 337,1 77 % de pureza.

d) Clorhidrato del ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxílico



- 5 Una solución de 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo (270 mg, 0,743 mmol) y NaOH 1 N (0,218 ml, 0,218 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, momento en el que se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió HCl 1 N hasta que la mezcla fue ácida. La mezcla se concentró para dar clorhidrato del ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxílico (250 mg, 0,775 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ 8,12-8,22 (m, 1H), 5,82 (c, $J = 6,65$ Hz, 1H), 3,26-4,06 (m, 8H), 3,05-3,25 (m, 2H), 2,93 (d, $J = 2,78$ Hz, 3H), 2,33 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H). EM(EN) $[M+H]^+$ 323,1.

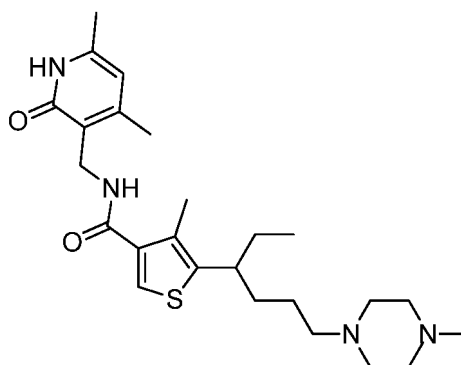
e) (Z)-*N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida



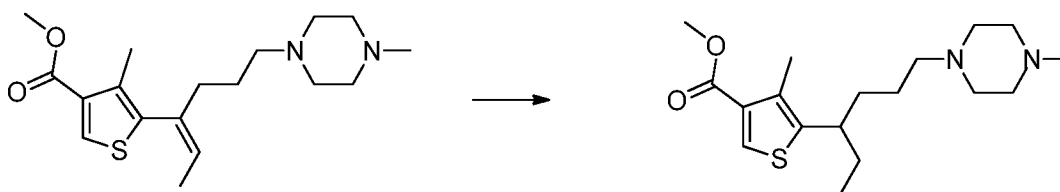
- 15 A una solución de clorhidrato del ácido (Z)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxílico (250 mg, 0,697 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (171 mg, 0,905 mmol), NMM (0,613 ml, 5,57 mmol), HOAt (190 mg, 1,393 mmol) y EDC (267 mg, 1,393 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. El residuo se purificó por RP-HPLC (Gilson®, Gemini NX 5u C18 110A, AXIA, 100 x 30 mm, 5 micrómetros, gradiente de 7 minutos: 5 % de $CH_3CN/H_2O/0,1$ % de ácido fórmico a 40 % de $CH_3CN/H_2O/0,1$ % de ácido fórmico) para dar (Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida (173 mg, 0,379 mmol, 54,4 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32-7,47 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,74 (c, $J = 6,65$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,81$ Hz, 2H), 2,65-3,06 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 2,38-2,50 (m, 5H), 2,26-2,36 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,45-1,62 (m, 5H). EM(EN) $[M+H]^+$ 457,2.

25 Ejemplo 73

N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-carboxamida

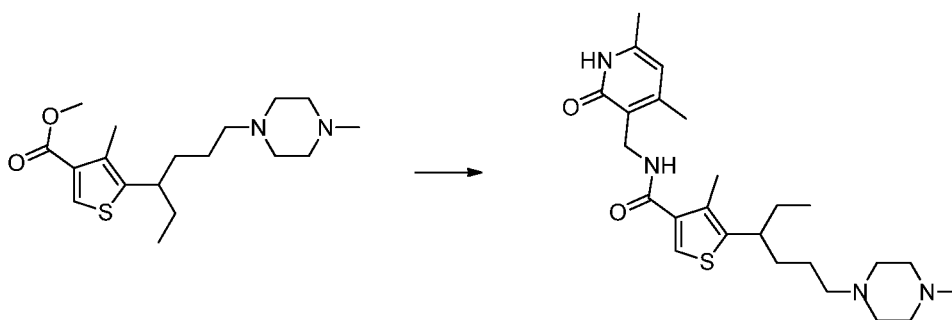


a) 4-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo



5 Una mezcla de 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxilato de (Z)-metilo (157 mg) en MeOH se hidrogenó en un H-Cube® (Pd/C, 100 bares, 50 °C) durante 7 horas por día a lo largo de 4 días para dar 4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (157 mg, 0,464 mmol, 67,6 % de rendimiento) en forma de un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 3,78-3,93 (m, 3H), 2,50-2,93 (m, 10H), 2,32-2,45 (m, 9H), 1,64-1,81 (m, 2H), 1,32-1,61 (m, 5H), 0,80 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 339,2.

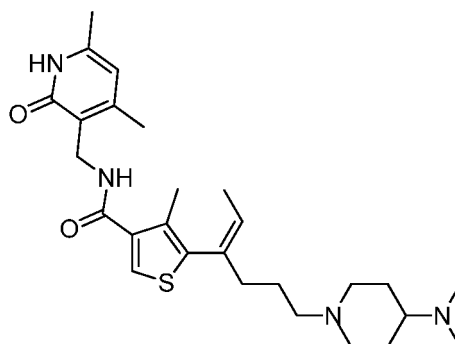
b) *N*-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 72d y 72e, se preparó *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-carboxamida (151 mg, 0,329 mmol, 71,0 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,38 (s a, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,32-4,64 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,91-3,10 (m, 5H), 2,82 (s a, 3H), 2,55-2,66 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 1,01 Hz, 6H), 1,70-1,95 (m, 2H), 1,34-1,64 (m, 4H), 0,84 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 459,3.

15 Ejemplo 74

Formiato de (Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida

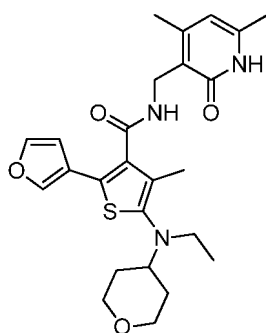


20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 72, se preparó (Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (145 mg, 0,273 mmol, 69,8 % de rendimiento) como su sal de ácido fórmico. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (c, *J* = 6,82 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 7H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,32-2,52 (m, 8H), 2,26 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 12,88 Hz, 2H), 1,58-1,90 (m, 5H), 1,51 (d, *J* = 6,82 Hz, 3H). EM(EN) [M+H]⁺ 485,3.

Siguiendo los procedimientos generales ahí descritos, se prepararon los siguientes compuestos:

25 Ejemplo 75

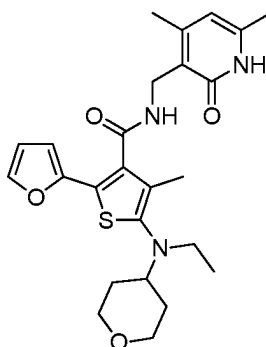
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H) 1,44 (m, $J = 12,00, 12,00, 12,00, 4,50$ Hz, 2 H) 1,72 (m, $J = 12,40, 1,80$ Hz, 2 H) 1,94 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,87 - 2,99 (m, 3 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,84 (m, $J = 11,40, 3,00$ Hz, 2 H) 4,24 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 6,56 (m, $J = 1,90, 0,90$ Hz, 1 H) 7,62 (t, $J = 1,64$ Hz, 1 H) 7,81 (m, $J = 1,50, 0,80$ Hz, 1 H) 8,22 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 11,47 (s a, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,4.

Ejemplo 76

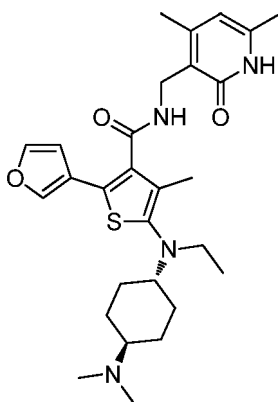
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H) 1,38 - 1,50 (m, 2 H) 1,69 - 1,76 (m, 2 H) 1,94 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 2,89 - 3,00 (m, 3 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,84 (dd, $J = 11,49, 2,91$ Hz, 2 H) 4,27 (d, $J = 4,80$ Hz, 2 H) 5,86 (s, 1 H) 6,44 - 6,49 (m, 2 H) 7,59 (t, $J = 1,26$ Hz, 1 H) 8,27 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 11,46 (s a, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2.

Ejemplo 77

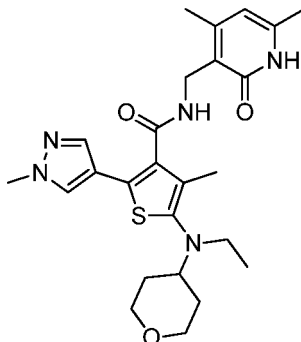
15 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, $J = 6,95$ Hz, 3 H) 1,16 - 1,29 (m, 4 H) 1,82 (d, $J = 9,09$ Hz, 2 H) 1,88 - 1,95 (m, 5 H) 2,11 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,23 (s, 6 H) 2,69 (m, $J = 9,60$ Hz, 2 H) 2,91 (c, $J = 6,91$ Hz, 2 H) 4,24 (d, $J = 5,05$ Hz, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 6,55 (dd, $Y = 1,89, 0,88$ Hz, 1 H) 7,61 (t, $J = 1,64$ Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,19 (t, $J = 4,93$ Hz, 1 H) 11,47 (s a, 1 H). EM(EN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511,4.

Ejemplo 78

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,92 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 1,44 (m, *J* = 12,00, 12,00, 12,00, 4,30 Hz, 2 H) 1,72 (m, *J* = 10,60 Hz, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 2,11 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,86 - 2,97 (m, 3 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,84 (m, *J* = 11,50, 2,40 Hz, 2 H) 4,24 (d, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 5,86 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,17 (t, *J* = 4,93 Hz, 1 H) 11,47 (s, 1 H). EM(EN) [M+H]⁺ 484,3.

Protocolo de ensayo 1

- 10 Los compuestos contenidos en el presente documento se evaluaron para determinar su capacidad de inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo PRC2. Se preparó complejo PRC2 humano mediante expresión conjunta de cada una de las 5 proteínas miembro (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de purificación conjunta. Se midió la actividad enzimática en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) en el que se transfiere un grupo metilo tritiado desde 3H-SAM a un residuo de lisina sobre histona H3 de un mononucleosoma, purificado a partir de células HeLa. Los mononucleosomas se capturan sobre perlas de SPA y se lee la señal resultante en un lector de placas ViewLux.

Parte A. Preparación de compuestos

1. Preparar solución madre 10 mM de compuestos a partir de sólido en 100 % de DMSO.
2. Configurar una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3, concentración superior 10 mM) en 100 % de DMSO para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para los controles de DMSO.
3. Dosificar 100 nl de compuesto desde la placa de dilución en placas de reacción (Grenier Bio-One, 384 pocillos, n.º de cat. 784075).

Parte B. Preparación de reactivos

- 25 Preparar las siguientes soluciones:
1. Tris-HCl 50 mM, pH 8: Por 1 l de tampón base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml) y agua destilada (950 ml).
 2. 1x tampón de ensayo: Por 10 ml de 1x tampón de ensayo, combinar Tris-HCl 50 mM, pH 8 (9958 ul), MgCl₂ 1 M (20 ul), DTT 2 M (20 ul) y 10 % de Tween-20 (2 ul) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM, DTT 4 mM, 0,002 % de Tween-20.
 3. 2x solución enzimática: Por 10 ml de 2x solución enzimática, combinar 1x tampón de ensayo y complejo PRC2 para proporcionar una concentración final de enzima de 10 nM.
 4. Suspensión de perlas de SPA: Por 1 ml de suspensión de perlas de SPA, combinar perlas LEADSeeker recubiertas con PS-PEI (40 mg) y H₂O (1 ml) para proporcionar una concentración final de 40 mg/ml.
 5. 2x solución de sustrato: Por 10 ml de 2x solución de sustrato, combinar 1x tampón de ensayo (9728,55 ul), 800 ug/ml de mononucleosomas (125 ul), SAM frío 1 mM (4 ul), y 3H-SAM 7,02 uM (142,45 ul; 0,55 mCi/ ml) para proporcionar una concentración final de 5 ug/ml de nucleosomas, SAM frío 0,2 uM, y 3H-SAM 0,05 uM
 6. 2,67x mezcla de inactivación/perlas: Por 10 ml de 2,67x mezcla de inactivación/perlas, combinar ddH₂O (9358 ul), SAM frío 10 mM (267 ul), 40 mg/ml de suspensión de perlas (375 ul) para proporcionar una concentración final de SAM frío 100 uM y 0,5 mg/ml de perlas de SPA.

Parte C. Reacción de ensayo en placas Grenier Bio-One de 384 pocillos Adición de Compuestos

1. Dosificar 100 nl/pocillo de 100x compuesto a los pocillos de ensayo (como se ha indicado anteriormente).
2. Dosificar 100 nl/pocillo de 100 % de DMSO a las columnas 6 y 18 para los controles alto y bajo, respectivamente.

Ensayo

1. Dosificar 5 ul/pocillo de 1x tampón de ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).
2. Dosificar 5 ul/pocillo de 2x solución enzimática a las columnas 1-17, 19-24.
3. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
- 5 4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 min a temperatura ambiente.
6. Dosificar 5 ul/pocillo de 2x solución de sustrato a las columnas 1-24.
7. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
- 10 9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de inactivación/perlas

1. Dosificar 5 ul/pocillo de the 3x mezcla de inactivación/perlas a las columnas 1-24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con el adhesivo TopSeal.
3. Centrifugar las placas de ensayo durante ~1 min a 500 rpm.
- 15 4. Equilibrar las placas durante > 20 min.

Leer las placas

1. Leer las placas de ensayo en el lector de placas Viewlux utilizando el filtro de emisión de 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición de reactivos puede realizarse manualmente o con un manipulador de líquidos automatizado.

- 20 *La concentración final de DMSO en este ensayo es del 1 %.
- *El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.
- *La concentración de partida final de compuestos es 100 µM.

Resultados

- 25 La inhibición porcentual se calculó en relación con el control de DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se ajustaron usando parámetros de ajuste de CI_{50} convencionales dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

- 30 Los compuestos de Ejemplos 1-32 se sometieron a ensayo en general de acuerdo con el ensayo anterior o un ensayo análogo y se halló que eran inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas sometidas a prueba de acuerdo con tales ensayos se enumeran en la siguiente tabla. Los valores de CI_{50} de ≤ 10 nM indican que la actividad del compuesto se estaba aproximando al límite de detección en el ensayo. La repetición de los pase(s) de ensayo puede dar como resultado de valores de CI_{50} un tanto diferentes.

Ejemplo	CI_{50} de EZH2 (nM)	Ejemplo	CI_{50} de EZH2 (nM)	Ejemplo	CI_{50} de EZH2 (nM)
1	3162	12	≤ 10	23	501
2	63	13	316	24	251
3	100	14	630	25	100
4	16	15	79	26	630
5	32	16	≤ 10	27	31
6	16	17	316	28	19
7	≤ 10	18	≤ 10	29	398
8	≤ 10	19	≤ 10	30	39.810
9	19.952	20	158	31	100
10	15.848	21	100	32	≤ 10
11	16	22	398		

Protocolo de ensayo 2

- 35 Los compuestos contenidos en el presente documento se evaluaron para determinar su capacidad de inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo PRC2. Se preparó complejo PRC2 humano mediante expresión conjunta de cada una de las 5 proteínas miembro (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de purificación conjunta. Se midió la actividad enzimática en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) en el que se transfiere un grupo metilo tritiado desde 3H-SAM a un residuo de lisina sobre un sustrato de péptido no metilado, biotinilado derivado de histona H3. Los péptidos se capturaron sobre perlas de SPA recubiertas con estreptavidina y se leyó la señal resultante en un lector de placas ViewLux.

Parte A. Preparación de compuestos

4. Preparar solución madre 10 mM de compuestos a partir de sólido en 100 % de DMSO.
 5. Configurar una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:4, concentración superior 10 mM) en 100 % de DMSO para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para los controles de DMSO.
 6. Dosificar 10 nl de compuesto desde la placa de dilución en placas de reacción (Corning, poliestireno NBS 384 pocillos, n.º de cat. 3673).

Parte B. Preparación de reactivos

Preparar las siguientes soluciones:

7. 1x tampón base, Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM: Por 1 l de tampón base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml), MgCl₂ 1 M (2 ml) y agua destilada (948 ml).
 8. 1x tampón de ensayo: Por 10 ml de 1x tampón de ensayo, combinar 1x tampón base (9,96 ml), DTT 1 M (40 ul) y 10 % de Tween-20 (1 ul) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM, DTT 4 mM, 0,001 % de Tween-20.
 9. 2x solución enzimática: Por 10 ml de 2x solución enzimática, combinar 1x tampón de ensayo (9,99 ml) y EZH2 3,24 uM complejo de 5 miembros (6,17 ul) para proporcionar una concentración final de enzima de 1 nM.
 10. Solución de perlas de SPA: Por 1 ml de solución de perlas de SPA, combinar perlas de SPA recubiertas con estreptavidina (PerkinElmer, n.º de cat. RPNQ0261, 40 mg) y 1x tampón de ensayo (1 ml) para proporcionar una concentración de trabajo de 40 mg/ml.
 11. 2x solución de sustrato: Por 10 ml de 2x solución de sustrato, combinar 40 mg/ml de solución de perlas de SPA (375 ul), péptido H3K27 de histona biotinilada 1 mM (200 ul), 3H-SAM 12,5 uM (240 ul; 1 mCi/ml), SAM frío 1 mM (57 ul), y 1x tampón de ensayo (9,13 ml) para proporcionar una concentración final de 0,75 mg/ml de solución de perlas de SPA, péptido H3K27 de histona biotinilada 10 uM, 3H-SAM 0,15 uM (3H-SAM ~12 uCi/ml) y SAM frío 2,85 uM.
 12. 2,67x solución de inactivación: Por 10 ml de 2,67x solución de inactivación, combinar 1x tampón de ensayo (9,73 ml) y SAM frío 10 mM (267 ul) para proporcionar una concentración final de SAM frío 100 uM

Parte C. Reacción de ensayo en placas Grenier Bio-One de 384 pocillos

Adición de compuestos

3. Estampar 10 nl/pocillo de 1000x compuesto a los pocillos de ensayo (como se ha indicado anteriormente).
 4. Estampar 10 nl/pocillo de 100 % de DMSO a las columnas 6 y 18 (controles alto y bajo, respectivamente).

Ensayo

10. Dosificar 5 ul/pocillo de 1x tampón de ensayo a la columna 18 (reacciones de control bajo).
 11. Dosificar 5 ul/pocillo de 2x solución de sustrato a las columnas 1-24 (nota: la solución de sustrato deberá mezclarse para garantizar una suspensión de perlas homogénea antes de dosificarse en el depósito de matriz).
 12. Dosificar 5 ul/pocillo de 2x solución enzimática a las columnas 1 - 17, 19 - 24.
 13. Incubar la reacción durante 60 min a temperatura ambiente.

Inactivación

5. Dosificar 6 ul/pocillo de 2,67x solución de inactivación a las columnas 1 - 24.
 6. Sellar las placas de ensayo y centrifugar durante ~1 min a 500 rpm.
 7. Adaptar a la oscuridad las placas en el instrumento ViewLux durante 15 - 60 min.

Leer las placas

2. Leer las placas de ensayo en el lector de placas Viewlux utilizando el filtro de emisión de 613 nm o filtro transparente (exposición de 300 s).

La adición de reactivos puede realizarse manualmente o con un manipulador de líquidos automatizado.

Resultados

La inhibición porcentual se calculó en relación con el control de DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se ajustaron usando parámetros de ajuste de CI₅₀ convencionales dentro del paquete de software de ajuste de datos ABASE.

Todos los compuestos ilustrados se sometieron a prueba en general de acuerdo con lo anterior o un ensayo análogo y se halló que eran inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas sometidas a prueba de acuerdo con tales ensayos se enumeran en la siguiente tabla. Los valores de CI₅₀ de ≤ 10 nM indican que la actividad del compuesto se estaba aproximando al límite de detección en el ensayo. La repetición de los pase(s) de ensayo puede

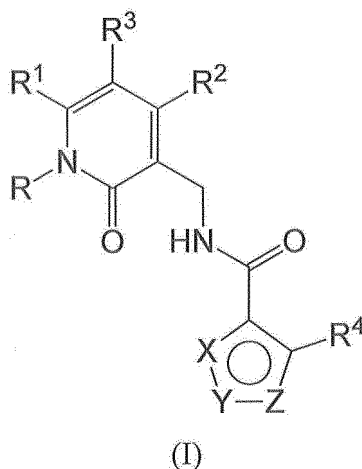
ES 2 717 680 T3

dar como resultado de valores de Cl_{50} un tanto diferentes.

Ejemplo	Cl_{50} de EZH2 (nM)	Ejemplo	Cl_{50} de EZH2 (nM)	Ejemplo	Cl_{50} de EZH2 (nM)
1	25.119	27	63	53	16
2	200	28	63	54	32
3	200	29	3.162	55	79
4	25	30	≥ 100.000	56	501
5	50	31	794	57	200
6	16	32	50	58	794
7	20	33	≤ 10	59	316
8	13	34	100	60	631
9	63.096	35	13	61	501
10	≥ 100.000	36	≤ 10	62	501
11	20	37	501	63	501
12	20	38	158	64	16
13	1.995	39	50	65	200
14	1.995	40	20	66	63
15	630	41	20	67	20
16	25	42	316	68	79
17	630	43	16	69	501
18	13	44	20	70	100
19	20	45	≤ 10	71	1.000
20	1.585	46	316	72	251
21	316	47	13	73	126
22	6.310	48	≤ 10	74	200
23	3.981	49	126	75	25
24	3.981	50	20	76	32
25	630	51	25	77	32
26	5.012	52	316	78	100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

- 5 X es S e Y es CR⁶; o
 Y es S y X es CR⁶;
 Z es CR⁵;
 R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
 R¹ y R² son cada uno independientemente alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o halo-alquilo (C₁-C₄);
 10 R³ es hidrógeno;
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, halógeno, halo-alquilo (C₁-C₃) e hidroxi-alquilo (C₁-C₃);
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₄-C₈), alqueno (C₂-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquil (C₁-C₂)-, cicloalquil (C₃-C₈)oxi-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil (C₁-C₂)-, heterocicloalquiloxi-, heteroarilo y -NR^aR^b, en la que dicho alquilo (C₄-C₈), alqueno (C₂-C₈), alcoxi (C₃-C₈), cicloalquilo (C₄-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)-alquil (C₁-C₂)-, cicloalquiloxi (C₃-C₈)-, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquil (C₁-C₂)-, heterocicloalquiloxi- o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, -OR^a, -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, nitro, alquilo (C₁-C₃), R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, R^aO-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₈), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en la que dicho cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-; o cualesquiera 2 sustituyentes opcionales en dicho alqueno (C₂-C₈) tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos representan un anillo de 5-8 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO-alquilo (C₁-C₄), -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-;
 25 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -SO₂-alquilo (C₁-C₄), halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄), fenilo, heteroarilo y ciano, en el que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con alcoxi (C₁-C₄), -NR^aR^b, R^aR^bN-alquil (C₁-C₄)-, alquilheterocicloalquil (C₁-C₄)-, halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈), o heterocicloalquilo;
 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-, cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, arilalquil (C₁-C₄)-, heteroarilalquil (C₁-C₄)- o heteroarilo, en el que cualquiera de dicho grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂-alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONH-alquilo (C₁-C₄), -CON(alquilo (C₁-C₄))₂, -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo (C₁-C₄), o -SO₂N(alquilo (C₁-C₄))₂;
 35 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 veces, independientemente, por alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), amino, -NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, hidroxilo, oxo, alcoxi (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄)-alquil (C₁-C₄)-, en la que dicho anillo está opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
 40 o R^a y R^b tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un sistema de anillo bicíclico con puente de 6 a 10 miembros opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
 45 en el que cualquiera de dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tiofenilo, tienilo,

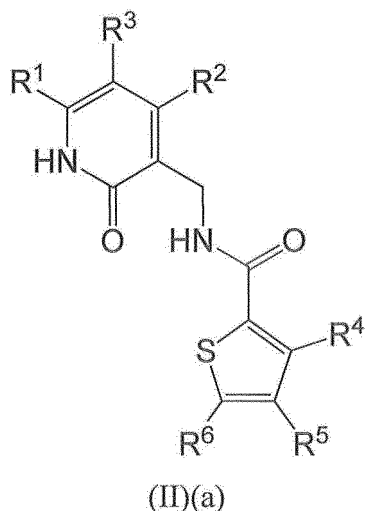
5 pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, benzofuranilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydrobenzodioxinilo, benzotienilo, indoliznilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, dihydrobenzoimidazolilo, benzoxazolilo, dihydrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, dihydrobenzoisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolopiridinilo, purinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, quinoxalino, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, 1,5-naftiridinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo y pteridinilo;

10 y en el que cualquiera de dicho heterocicloalquilo se selecciona entre el grupo que consiste en aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinilo, octahidro-1*H*-indolilo, hexahidro-1*H*-isoindolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo,

15 hexahidro-1*H*-isoindolilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azaespiro[4.5]decanilo, azaespiro[4.5]decenilo, azaespiro[5.5]undecanilo, azaespiro[5.5]undecenilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopirano y 1,5,9-triazaciclododecilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula (II)(a):

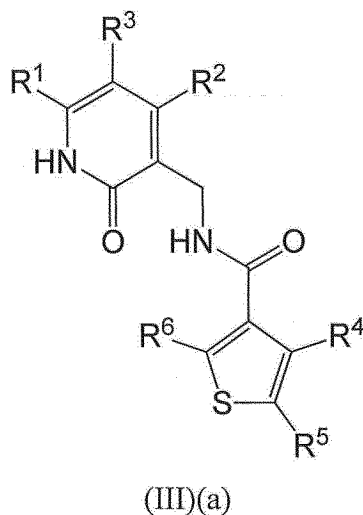


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

en la que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se define en la reivindicación 1.

25 3. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula (III)(a):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

en la que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son tal como se define en la reivindicación 1.

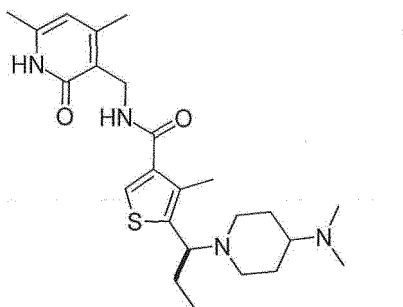
- 5 4. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R¹, R² y R³ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-, halo-alquilo (C₁-C₄) e hidroxialquilo (C₁-C₄); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 6. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R³ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), hidroxilo, halógeno, halo-alquilo (C₁-C₃) e hidroxialquilo (C₁-C₃); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 8. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi (C₃-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆)-, heterocicloalquilo (C₃-C₆)-, -NH(cicloalquilo (C₃-C₆)), -N(alquil (C₁-C₃))(cicloalquilo (C₃-C₆)), -NH(heterocicloalquilo), y -N(alquil (C₁-C₃))(heterocicloalquilo), en la que cualquiera de dicho alcoxi (C₃-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆)-, heterocicloalquilo (C₃-C₆)-, heterocicloalquilo o cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₃), amino, -NH-alquilo (C₁-C₃), -N(alquilo (C₁-C₃))₂, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, amino-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))NH-alquil (C₁-C₃)-, (alquil (C₁-C₃))₂N-alquil (C₁-C₃)-, cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, fenilo o heteroarilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 9. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R⁵ es cicloalquil (C₃-C₈)alquil (C₁-C₂)- o heterocicloalquilalquil (C₁-C₂)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido 1 o 2 veces, independientemente, con -NR^aR^b, -NHCO₂R^a, alquilo (C₁-C₃) o R^aR^bN-alquil (C₁-C₃)-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 10. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-isopropoxi-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
 5-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
 35 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-(((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-3-metiltiofeno-2-carboxamida;
 40 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((cis)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 45 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 4-((4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofeno-2-il)(etil)amino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)tiofeno-3-carboxamida;
 50 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-N-((4-metil-2-oxo-6-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofeno-3-carboxamida;
 55 5-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
 2-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-

- carboxamida;
 4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)(hidroxi)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 5 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(hidroxi(piperidin-4-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-2-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)tiofen-3-carboxamida;
 3-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 10 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-metilpirrolidin-1-il)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinoetil)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 15 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-morfolinopropil)tiofen-3-carboxamida;
 5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
- 20 5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-*N*-((1,4,6-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)tiofen-3-carboxamida;
 (*E*)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)prop-1-en-1-il)tiofen-3-carboxamida;
- 25 ((*trans*)-4-((*E*)-1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)prop-1-en-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo;
 5-((*E*)-1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)prop-1-en-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 30 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((*E*)-1-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)prop-1-en-1-il)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 5-(((*trans*)-4-aminociclohexil)(hidroxi)metil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 35 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(hidroxi)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 40 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)propil)tiofen-3-carboxamida;
 (*S*)-(-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 45 (*R*)-(+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 50 5-(1-(((*trans*)-4-aminociclohexil)propil)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 55 (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 (+)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 60 (-)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(((*cis*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)propil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 50 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-ilideno)propil)tiofen-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-il)vinil)tiofen-3-carboxamida;
 2-bromo-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 55 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 60 2-bromo-5-(diethylamino)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
 2-cloro-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- 65 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2,4-dimetil-tiofen-3-carboxamida;
 2-ciano-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(((*trans*)-4-(etil(metil)amino)ciclohexil)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;
- N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofen-3-carboxamida;

- 5 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(3-fluoropiperidin-4-il)amino)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carboxamida;
5 5-([2,4'-bipiperidin]-1-il)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)tiofeno-3-
carboxamida;
(Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(5-morfolinopent-2-en-3-il)tiofeno-3-carboxamida;
(Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hex-2-en-3-il)tiofeno-3-
carboxamida;
10 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)hexan-3-il)tiofeno-3-
carboxamida;
(Z)-*N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)hex-2-en-3-il)-4-
metiltiofeno-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-3-il)-4-
metiltiofeno-3-carboxamida;
15 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-(furan-2-il)-4-
metiltiofeno-3-carboxamida;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((*trans*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-(furan-3-il)-4-
metiltiofeno-3-carboxamida; o
20 *N*-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-
pirazol-4-il)tiofeno-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 14. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en terapia.

15. Un compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de cáncer.