

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 873 029**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/4412** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011** **E 18192593 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.03.2021** **EP 3469907**

54 Título: **Compuestos de piridinona-piridinilo sustituidos**

30 Prioridad:

**06.12.2010 US 42007410 P**

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

**03.11.2021**

73 Titular/es:

**ACLARIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**640 Lee Road Suite 200**  
**Wayne, Pennsylvania 19087, US**

72 Inventor/es:

**SELNESS, SHAUN R.;**  
**MONAHAN, JOSEPH B.;**  
**SCHINDLER, JOHN F. y**  
**DEVADAS, BELEKUDRU**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 873 029 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridinona-piridinilo sustituidos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/420.074, presentada el 6 de diciembre de 2010.

Campo

La presente divulgación se refiere en general a un compuesto que tiene actividad inhibidora de enzimas, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y métodos útiles para tratar enfermedades. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a una clase de compuestos de pirimidinona-fenil-pirimidinilo, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto y aquellos compuestos para uso en métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por p38 quinasa.

Antecedentes

Las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) son una familia conservada de enzimas que retransmiten y propagan estímulos externos, utilizando cascadas de fosforilación para generar una respuesta celular coordinada al entorno. Las MAPK son proteínas quinasa específicas de serina/treonina dirigidas por prolina que regulan las actividades celulares, como la expresión génica, la mitosis, la diferenciación y la supervivencia/apoptosis celular. Hasta la fecha, se han identificado 4 clases distintas de MAPK de mamíferos: las quinasas de señalización extracelular (ERK1 y 2), la quinasa N-terminal c-jun-1 (JNK1-3), la p38 MAPK (p38 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ) y ERK5. Las MAPK se activan mediante la fosforilación dual de residuos Thr y Tyr dentro de un motivo de activación TXY mediante MAPKK de especificidad dual coordinada, en donde X es Glu, Pro y Gly en ERK, JNK y p38 MAPK, respectivamente. Las MAPK son un 60-70% idénticas entre sí, pero difieren en sus secuencias y tamaños de bucle de activación. El bucle de activación es adyacente al sitio activo de la enzima, y su fosforilación permite que la enzima reposicione los residuos del sitio activo en la orientación óptima para la unión del sustrato y la catálisis. Los sustratos posteriores de MAPK incluyen proteína quinasa activada por proteína quinasa activada por mitógenos quinasa (MAPKAP) y factores de transcripción, cuya fosforilación, directa o indirectamente, regula la expresión génica en varios puntos, incluida la transcripción, la exportación nuclear y la estabilidad y traducción del ARNm. Las consecuencias celulares de la activación de MAPK incluyen inflamación, apoptosis, diferenciación y proliferación.

Los genes distintos codifican 4 p38 MAPK en humanos: p38 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Se observa una homología de secuencia de aminoácidos significativa entre las 4 isoformas, con una identidad de secuencia global del 60%-75% y una identidad >90% dentro de los dominios de quinasa. Se observa expresión selectiva de tejidos, con p38 $\gamma$  que se encuentra predominantemente en el músculo esquelético, p38 $\delta$  en testículos, páncreas e intestino delgado. Por el contrario, p38 $\alpha$  y  $\beta$  se expresan de forma más ubicua.

La comprensión de las amplias funciones biológicas y fisiopatológicas de los miembros de la familia p38 MAPK ha aumentado significativamente durante la última década, al igual que la complejidad de la red de señalización que conduce a su activación. La exploración científica de esta vía desde perspectivas biológicas, celulares e in vivo fue posible en gran medida gracias a la disponibilidad de inhibidores selectivos de moléculas pequeñas de p38 MAPK que se comportan bien y que se dirigen a las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$ . p38 $\alpha$  MAPK es la principal isoforma implicada en la respuesta inmunitaria e inflamatoria. Como tal, su función es crítica para la producción y actividad de múltiples citoquinas proinflamatorias, incluidas TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8, en células como macrófagos, monocitos, células sinoviales y células endoteliales. p38 MAPK también es responsable de la inducción de enzimas inflamatorias clave como COX2 e iNOS, las principales fuentes de eicosanoides y óxido nítrico en los sitios de inflamación, respectivamente. Además, la vía p38 MAPK regula la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), incluidas MMP2, MMP9 y MMP13.

El uso de inhibidores selectivos y potentes ha facilitado el descubrimiento de varias familias de sustratos de p38 MAPK, que incluyen factores de transcripción, MAPKAP quinasas y otras enzimas. p38 MAPK puede fosforilar directamente varios factores de transcripción, como el factor de unión potenciador específico de miocitos 2C (MEF2C), CHOP, receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR)  $\alpha$ , coactivador 1 de PPAR  $\gamma$  y p53. Estos factores de transcripción están involucrados en funciones celulares como apoptosis, gluconeogénesis y síntesis de enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos. p38 MAPK también participa en la fosforilación directa o indirecta de sustratos enzimáticos, como la fosfolipasa citosólica A2 y las fosfatasa Cdc25, que participan en la activación de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ciclina y en la regulación del ciclo celular. Por lo tanto, además de su papel en la respuesta inflamatoria, p38 MAPK tiene otras funciones asociadas con el crecimiento y supervivencia celular normal y anormal, así como la función celular y la homeostasis.

Las MAPKAP quinasas MK2, MK-3 y PRAK- son fosforiladas selectivamente por p38 MAPK, mientras que la fosforilación de MSK1/2, MNK1/2 y RSKb es catalizada por p38 MAPK y ERK. Se cree que la activación de RSKb juega un papel en la supervivencia celular, aunque la identificación de sustratos ha sido difícil debido a la falta de inhibidores específicos. La MNK participa en la fosforilación del factor de iniciación eucariota 4E, que se une a la

estructura "cap" del ARNm y mejora la traducción de proteínas. MNK fosforila la proteína de unión al ARNm hnRNP-A0, una proteína que regula la estabilidad del ARNm de los transcritos que codifican proteínas inflamatorias. MSK1/2 participa en la fosforilación de los factores de transcripción CREB y ATF-1, que regulan las proteínas de unión a AP-1. Además, MSK1/2 puede fosforilar la histona H3, que participa en la remodelación de la cromatina. Si bien la evidencia sugiere que MSK y MNK juegan un papel en la mediación de citoquinas proinflamatorias, faltan datos in vivo con inhibidores selectivos y/o ratones knockout.

MK-2, MK-3 y PRAK, una vez fosforilados y activados por p38 MAPK, comparten especificidades de sustrato similares. Todas estas quinasas pueden fosforilar la pequeña proteína de choque térmico Hsp27. Los estudios han demostrado que los ratones deficientes en PRAK y MK3 no muestran ninguna resistencia al choque endotóxico o una disminución en la producción de citoquinas inducidas por lipopolisacáridos (LPS). Por el contrario, los ratones deficientes en MK-2 muestran una resistencia al choque endotóxico y una respuesta inflamatoria deteriorada, así como una producción significativamente disminuida de citoquinas como TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-6. Por tanto, el eje p38/MK2 es específicamente necesario y suficiente para mediar las respuestas proinflamatorias.

Recientemente, Davidson et al (2004) *Discovery and characterization of a substrate selective p38 $\alpha$  inhibitor*, *Biochemistry* 43: 11658-71, describieron un enfoque novedoso para aumentar la selectividad de inhibidores de p38 MAPK. En estos estudios, se llevó a cabo un cribado de alto rendimiento utilizando un ensayo que midió la fosforilación dependiente de p38 y la activación de MK2. El complejo p38:MK2 es muy estable con una Kd de 6 nM. La afinidad de unión de p38 por MK2 es impulsada por el dominio C-terminal de MK2 que contiene varios residuos de aminoácidos cargados positivamente. Los estudios cristalográficos del complejo p38:MK2 demostraron que la región C-terminal de MK2 envuelve p38 $\alpha$  y se une al sitio de unión ED cargado negativamente. La unión estrecha de p38 a MK2 puede dar lugar a cambios conformacionales que proporcionan bolsas de unión adicionales para inhibidores que dependerían específicamente de la interacción p38:MK2.

Aprovechando la interacción p38:MK2 y usando MK2 como sustrato de p38, se descubrió un nuevo inhibidor de p38 $\alpha$  que presenta propiedades interesantes (Davidson et al). Este inhibidor demostró selectividad de sustrato al prevenir la fosforilación dependiente de p38 $\alpha$  de MK2 (Ki app 300 nM) a la vez que evitaba la fosforilación dependiente de p38 $\alpha$  de ATF2 (Ki app >20  $\mu$ M). Este nuevo inhibidor es funcionalmente único en comparación con los inhibidores competitivos de ATP p38 tradicionales que bloquean la fosforilación dependiente de p38 de todos los sustratos de p38. Un segundo estudio independiente también describe inhibidores de p38 con propiedades mecánicas únicas. Este trabajo demuestra un mecanismo novedoso para la inhibición selectiva de la fosforilación de MK2 dependiente de p38. A diferencia del estudio anterior de Davidson et al., estos compuestos mecánicamente únicos son competitivos con el ATP y estabilizan el complejo p38/MK2. Tomados en conjunto, estos dos estudios demuestran claramente el concepto de que el bloqueo selectivo del eje p38/MK2 se puede lograr con inhibidores de moléculas pequeñas. En comparación con los inhibidores tradicionales de p38 MAPK, estos inhibidores de p38/MK2 deberían retener o mejorar la potencia y exhibir características de seguridad mejoradas en modelos animales de enfermedad o en entornos clínicos humanos.

El papel de p38/MK2 en la regulación de citoquinas inflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) y enzimas responsables de la inflamación (COX-2, iNOS y MMP) lo convierte en una diana farmacológica atractiva. Varios inhibidores clásicos de p38 MAPK han progresado para ser evaluados en ensayos clínicos. Algunos de estos candidatos han fracasado, por razones de seguridad o por otras razones, pero varios han reportado datos clínicos en enfermedades como artritis reumatoide, dolor, enfermedad de Crohn, síndrome coronario agudo, mieloma múltiple y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además de estas enfermedades, varias enfermedades mediadas por IL-1 $\beta$  podrían verse afectadas por un inhibidor de p38 basado en el papel clave de la ruta de p38 MAPK en la biosíntesis y actividad de esta citoquina. Estas enfermedades incluyen la familia de los trastornos periódicos asociados a la criopirina (CAPS), gota crónica, diabetes, enfermedad de Still, fiebre mediterránea familiar, entre otras.

Además de las rutas inflamatorias humanas, p38 MAPK se ha relacionado con el crecimiento y la supervivencia de las células B caninas. El papel de p38 MAPK en el crecimiento de células B sugiere que la inhibición de esta enzima puede ser terapéuticamente beneficiosa para el tratamiento del linfoma de células B caninas. El linfoma canino es una de las neoplasias malignas más frecuentes diagnosticadas en animales de compañía y representa entre el 10 y el 25% de las neoplasias caninas y >80% de los tumores hematopoyéticos. Un inhibidor selectivo del crecimiento de células B disponible por vía oral satisfaría una importante necesidad médica no satisfecha.

En el documento WO 2000/017175 publicado el 30 de marzo de 2000 se describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por p38 MAP quinasa no regulada y/o actividad TNF. Los compuestos descritos allí incluyen una clase de compuestos de urea sustituida.

En el documento WO 2000/071535 publicado el 30 de noviembre de 2000 se describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por la actividad p38 MAP quinasa y/o TNF no regulada. Los compuestos descritos allí incluyen una clase de compuestos de tipo indol.

En el documento WO 2002/042292 publicado el 30 de mayo de 2002 se describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por la actividad de p38 MAP quinasa y/o TNF no regulada. Los compuestos descritos allí incluyen una clase de derivados de tipo indol acoplados.

Compuestos útiles para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades circulatorias, enfermedades metabólicas y/o enfermedades del sistema nervioso central se describen en el documento WO 2008/062905 publicado el 29 de mayo de 2008. Los compuestos allí descritos incluyen compuestos de alquil-pirimidinona-fenilo en los que el fragmento de fenilo está sustituido con un radical ciclopropilo, por ejemplo, 6-butil-3-(3-ciclopropilfenil)-2metil-5-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4(3H)-ona.

Diversos inhibidores o moduladores potenciales de la quinasa p38 y la ruta de la quinasa p38 se describen en el documento WO 2005/018557 publicado el 3 de marzo de 2005. Los compuestos allí descritos incluyen compuestos de di-fluorofenil-metoxi-piridinona-piridilo en los que el fragmento de piridilo está sustituido con varios radicales que incluyen radicales alquilo, alquenilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, metoxicarbonilo e hidroxialquienilimino.

En el documento US 2007/0167621 publicado el 19 de julio de 2007 se describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por p38 MAP quinasa no regulada y/o actividad TNF. Los compuestos allí descritos incluyen compuestos de di-fluorofenil-metoxi-pirimidinona-fenilo en donde el fragmento de fenilo está sustituido con un radical metilamido.

En el documento WO 2004/087677 publicado el 14 de octubre de 2004 se describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por p38 MAP quinasa no regulada y/o actividad TNF. Los compuestos allí descritos incluyen compuestos de di-fluorofenil-metoxi-pirimidinona-fenilo en donde el fragmento de fenilo está sustituido con piperazinilo o un radical morfolinilo a través de un puente carbonilo.

Los derivados de pirimidinona (como inhibidores de proteínas quinasa y útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con actividades anormales de proteína quinasa tales como enfermedades inflamatorias y ciertos tipos de cáncer), se describen en el documento WO 2007/081901 publicado el 19 de julio de 2008. Los compuestos descritos en el mismo incluyen compuestos de di-fluorofenil-metoxi-pirimidinona-fenilo en los que el fragmento de fenilo está sustituido con un radical ciclopropanilo o morfolinilo a través de un puente amidoalquilamido.

Los derivados de pirimidinona (como inhibidores de proteínas quinasa y útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con actividades anormales de proteína quinasa tales como enfermedades inflamatorias y ciertos tipos de cáncer) se describen en el documento WO 2008/153942 publicado el 18 de diciembre de 2008. Los compuestos descritos en el mismo incluyen compuestos di-fluorofenil-metoxi-pirimidinona-fenilo en donde el radical fenilo está sustituido con ciclopentilo o un radical ciclohexilo a través de un puente amido.

En el documento US 7.067.540 publicado el 27 de junio de 2007 se describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por p38 MAP quinasa no regulada y/o actividad TNF. Los compuestos allí descritos incluyen compuestos de di-fluorofenil-metoxipiridinona-fenilo en los que el radical fenilo está sustituido con un radical heteroarilo de cinco miembros (por ejemplo, pirazolilo o imidazolilo).

Los documentos WO 03/068230 y WO 2005/018557 se refieren a compuestos que sustituyen piridinonas como moduladores de p38 quinasa que pueden ser útiles para tratar enfermedades y afecciones causadas o exacerbadas por la actividad de p38 MAP quinasa y/o TNF regulada al alza.

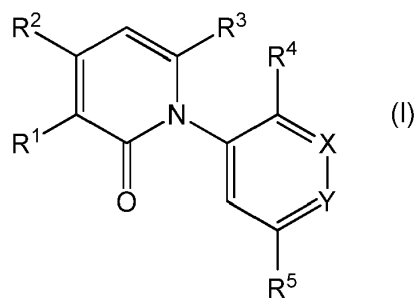
El documento EP 1741702 se refiere a compuestos que tienen actividad inhibidora de la p38 MAP quinasa. Debido a que tienen actividad inhibidora de la p38 MAP quinasa, los compuestos descritos, sus sales, sus N-óxidos, sus solvatos o sus profármacos están destinados a ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades que supuestamente son causadas o deterioradas por la producción anormal de citoquinas incluyendo citoquinas o quimioquinas inflamatorias, o por respuesta excesiva a las mismas, a saber, enfermedades mediadas por citoquinas tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades óseas.

El documento EP 1447401 se refiere a compuestos derivados de piperidin-2-ona que inhiben la activación de p38 MAP quinasa y es útil para la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis, osteoporosis, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, sepsis, caquexia, infarto cerebral, enfermedad de Alzheimer, asma, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, lesión por reperfusión, trombosis, glomerulonefritis, diabetes, rechazo de injerto contra huésped, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, crecimiento tumoral y metástasis, mieloma múltiple, leucemia de células plasmáticas, enfermedad de Castleman, mixoma auricular, psoriasis, dermatitis, gota, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), arteriosclerosis, reestenosis de angioplastia coronaria transluminal pospercutánea (ACTP) o pancreatitis.

Hu E. et al, (1 de junio de 2008) J. Med. Chem., Vol. 51, núm. 11 págs. 3065-3068 se refiere al descubrimiento de aril aminoquinazolina piridonas como inhibidores potentes, selectivos y oralmente eficaces del receptor tirosina quinasa c-Kit. Se observa que la inhibición de c-Kit tiene el potencial de tratar enfermedades fibróticas asociadas a los mastocitos. Se divulga el descubrimiento de varias piridonas de aminoquinazolina que son potentes inhibidores de c-Kit con una selectividad superior a 200 veces contra KDR, p38, Lck y Src.

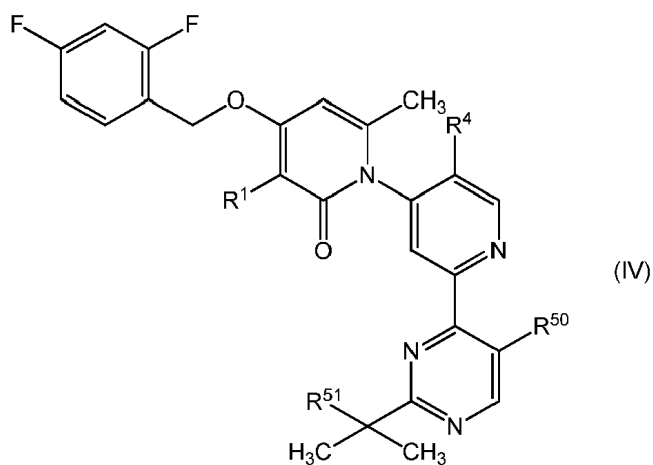
Resumen

En un ejemplo de esta divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, X e Y son como se definen en la descripción detallada.

- 5 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IV):



en donde:

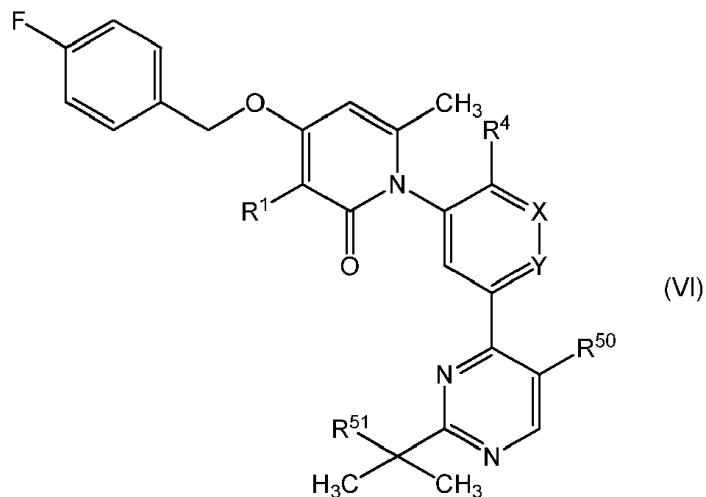
R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo;

- 10 R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxil.

La presente invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (VI):



en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

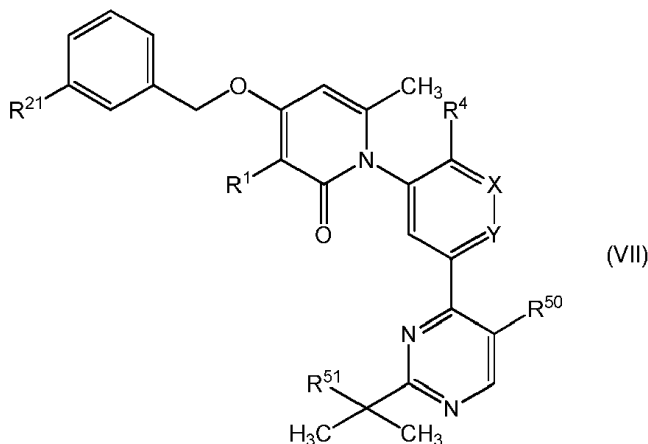
R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo;

5 R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxilo.

La presente invención proporciona además un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (VII):



en donde:

10 X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo;

R<sup>21</sup> es metilo o metoxi;

15 R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxilo.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En diversas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

25 En otra realización más, se proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, para su uso en un método de tratamiento de una afección en donde la afección por tratar incluye, pero no se limita a, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias crónicas, trastornos inflamatorios agudos, trastornos autoinflamatorios, dolor, aterosclerosis, diabetes, enfermedades fibróticas, trastornos metabólicos, cáncer, neoplasia, leucemia y linfoma.

En diversas realizaciones, el método comprende administrar una combinación de un compuesto de la invención y al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional. En las reivindicaciones adjuntas se proporcionan aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención.

30 En otro ejemplo más de esta divulgación, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro ejemplo más de esta divulgación, se proporciona un intermedio útil para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos anteriores se describen con más detalle en la descripción detallada que sigue.

## Descripción detallada

La siguiente descripción es de naturaleza meramente de ejemplo y no pretende limitar la presente divulgación, aplicación o usos.

## A. Definiciones

El uso de términos genéricos en la descripción de los compuestos se define aquí para mayor claridad.

- 5 Esta especificación usa los términos "sustituyente", "radical", "grupo", "unidad estructural" y "fragmento" de manera intercambiable.

El término "hidrido" denota un átomo de H único (H) y puede usarse indistintamente con el símbolo "H" o el término "hidrógeno".

- 10 Si un sustituyente se describe como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si una posición sustituible no está sustituida, el sustituyente predeterminado es un radical hidrido.

Como se usa en este documento, las formas singulares "un" y "una" pueden incluir referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

- 15 El término "alquilo", ya sea solo o dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y "alquilarilo", se refiere a un radical alquilo acíclico que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, alquilo es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

El término "alcoxi" es RO- en donde R es alquilo como se define en el presente documento. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los términos alquiloxi y alcoxi se pueden usar indistintamente.

- 20 El término "alcoxialquilo" se refiere a una unidad estructural alquilo sustituida con un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo y etoxietilo.

El término "aralcoxi" abarca un radical arilalquilo unido a través de un átomo de oxígeno al andamio molecular original. Los términos "arilalcoxi" y "aralcoxi" pueden usarse de manera intercambiable.

- 25 El término "arilo" se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 6 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático, o un sistema de anillo aromático de 5 a 14 átomos de carbono que incluye un carbocíclico grupo aromático condensado con un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo e indanilo.

El término "arilalquilo" abarca un radical alquilo sustituido con arilo y puede usarse indistintamente con el término "aralquilo". Los ejemplos incluyen bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo. Los términos bencilo y fenilmetilo son intercambiables.

- 30 El término "ariloxi" es RO-, en donde R es arilo. "Arlitio" es RS-, en donde R es arilo.

El término "ariloxialquilo" abarca un radical ariloxi unido a un grupo alquilo.

El término "ciano" denota un radical de carbono que tiene 3 de 4 enlaces covalentes compartidos por un átomo de nitrógeno.

- 35 Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "halo" se refiere a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

El término "haloalquilo" se refiere a una unidad estructural alquilo sustituida con uno o más grupos halo. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF<sub>3</sub> y -CHF<sub>2</sub>.

- 40 El término "haloaralcoxi" se refiere a un grupo aralcoxi sustituido con uno o más radicales halo. Ejemplos de grupos haloaralcoxi incluyen fluorobenciloxi, difluorobenciloxi. En diversas realizaciones de la invención, haloaralcoxi es 4-fluorobenciloxi o 2,4-difluorobenciloxi.

- 45 El término "heterocíclico" incluye los heteroarilos definidos a continuación y se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 2 a 14 átomos de carbono del anillo y, además de los átomos de carbono del anillo, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de P, N, O y S. En diversas realizaciones, el grupo heterocíclico está unido a otra unidad estructural a través de carbono o mediante un heteroátomo, y está opcionalmente sustituido en un carbono o un heteroátomo. Ejemplos de heterocíclico incluyen azetidino, benzimidazolido, benzofuranilo, benzofurazano, benzopirazolido, benzotriazolido, benzotiofenilo, benzoxazolido, carbazolido, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolido, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoyazolido, isoxazolido, naftilpiridinilo, oxadiazolido, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolido, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo,
- 50

quinoxalínico, tetrahidropiránico, tetrahidropiránico, tetrahidrotiopiránico, tetrahidroisoquinolínico, tetrazolínico, tetrazolopirínico, tiadiazolínico, tiazolínico, tienínico, triazolínico, azetidínico, 1,4-dioxanínico, hexahidroazepínico, piperazínico, piperidínico, piridin-2-onínico, pirrolidínico, morfolínico, tiomorfolínico, dihidrobenzoimidazolínico, dihidrobenzofuranínico, dihidrobenzotiofenínico, dihidrobenzoxazolínico, dihidrofuranínico, dihidroimidazolínico, dihidroindolínico, dihidroisooxazolínico, dihidroisotiazolínico, dihidrooxadiazolínico, dihidrooxazolínico, dihidropirazínico, dihidropirazolínico, dihidropiridínico, dihidropirimidínico, dihidropirrolínico, dihidroquinolínico, dihidrotetrazolínico, dihidrotiadiazolínico, dihidrotiazolínico, dihidrotienínico, dihidrotriazolínico, dihidroazetidínico, metilendioxibenzoílo, tetrahidrofuranínico, y tetrahidrotienínico, y N-óxidos de los mismos.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 6 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos no limitativos de heteroarilo incluyen piridínico, tienínico, furanínico, pirimidínico, imidazolínico, piranínico, pirazolínico, tiazolínico, tiadiazolínico, isotiazolínico, oxazolínico, isoxazolino, pirrolínico, piridazínico, pirazínico, quinolínico, isoquinolínico, benzofuranínico, dibenzotiofenínico, benzotienínico, indolínico, benzotiazolínico, benzooxazolínico, bencimidazolínico, isoindolínico, benzotriazolínico, purínico, tianafénico y pirazínico. La unión de heteroarilo puede ocurrir a través de un anillo aromático o, si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico y uno de los anillos no es aromático o no contiene heteroátomos, a través de un anillo no aromático o un anillo que no contiene heteroátomos. También se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado de N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno.

El término "heteroariloxi" abarca un radical heteroarilalquilo unido a través de un átomo de oxígeno al andamio molecular. Una clase de radicales heteroariloxi preferidos son los radicales "heteroariloxi inferior" que tienen un intervalo de alquilo de 1-3 átomos de carbono. Una clase preferida de radicales heteroarilalcoxi  $C_6$  es (piridin-2-il)metoxi.

El término "heteroariloxi" es RO-, en donde R es heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen tiofen-2-il-oxi, piridin-2-il-oxi, piridin-3-il-oxi y piridin-4-il-oxi.

El término "heteroariloxialquilo" es un radical heteroariloxi unido además a un radical alquilo.

El término "hidroxilo" se refiere a un radical -OH y puede usarse indistintamente con "hidroxilo".

El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo  $C_1$ - $C_{10}$  monovalente lineal o ramificado sustituido con al menos un grupo hidroxilo y los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

El número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo puede indicarse mediante el prefijo " $C_X$ - $C_Y$ " en donde X es el mínimo e Y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas, generalmente consideradas como seguras para tal uso, oficialmente aprobadas por una agencia reguladora de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o que figuran en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que puede potenciar la actividad farmacológica deseada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, sales metálicas y sales de amina. Ejemplos de sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Ejemplos de sales de adición ácida formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metil-biciclo[2.2.2]oct-2-enelcarboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-naftoico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetil-acético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácidos hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales con iones de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, hierro y zinc. Ejemplos de sales de amina incluyen sales con amoníaco y bases orgánicas nitrogenadas suficientemente fuertes para formar sales con ácidos carboxílicos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, la edad, el peso, etc., del sujeto que se va a tratar.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas. La presente invención contempla todos estos compuestos, incluyendo isómeros geométricos cis y trans, isómeros geométricos E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros d, isómeros l, mezclas de isómeros y racematos de los mismos, como que entran dentro del alcance de la invención.

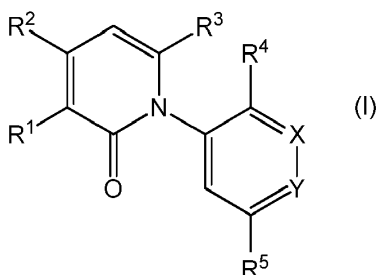
Los términos "cis" y "trans" denotan una forma de isomerismo geométrico en donde dos átomos de carbono conectados por un doble enlace tendrán cada uno un átomo de radical en el mismo lado del doble enlace ("cis") o en el lado opuesto lados del doble enlace ("trans").

Algunos de los compuestos descritos contienen uno o más estereocentros y se pretende que incluyan R, S y mezclas de formas R y S para cada estereocentro presente.

Los compuestos de la invención también pueden existir como atropisómeros, es decir, isómeros rotacionales quirales. La invención abarca los atropisómeros racémicos resueltos y mezclas de los mismos.

## B. Compuestos

La presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halo;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alcoxi, en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo y heterociclilo, y en donde el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halo, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y ciano; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo y halo; y

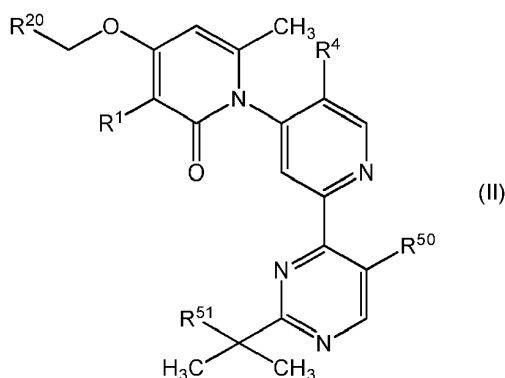
R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo y heterociclilo, en donde el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo, y en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo.

En un ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es CH e Y es N; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciano; R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; y R<sup>5</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es CH e Y es N; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, metilo o cloro; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo más de los compuestos de Fórmula (I), X es CH e Y es N; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi sustituido con heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metilo; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, metilo o cloro; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo de la divulgación, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, metilo o cloro;

5 R<sup>20</sup> es heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo;

R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxilo.

Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (II) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

| No. | Nombre del compuesto                                                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 2.  | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 3.  | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 4.  | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 5.  | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 6.  | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 7.  | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 8.  | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 9.  | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 10. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 11. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 12. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 13. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 14. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y            |

| No. | Nombre del compuesto                                                                                                            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 16. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 17. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 18. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 19. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 20. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 21. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 22. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                    |
| 23. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                    |
| 24. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                         |
| 25. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 26. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 27. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 28. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;    |
| 29. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 30. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 31. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 32. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-1-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 33. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                 |
| 34. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 35. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                  |
| 36. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 37. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 38. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 39. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                  |
| 40. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 41. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 42. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 43. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 44. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 45. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 46. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;       |
| 47. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |

| No. | Nombre del compuesto                                                                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 49. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 50. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 51. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 52. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 53. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 54. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 55. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 56. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 57. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 58. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 59. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 60. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 61. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 62. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 63. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 64. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 65. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 66. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 67. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 68. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 69. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 70. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 71. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 72. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 73. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 74. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 75. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 76. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 77.  | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;    |
| 78.  | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 79.  | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 80.  | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 81.  | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 82.  | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                 |
| 83.  | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 84.  | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 85.  | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 86.  | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 87.  | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 88.  | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 89.  | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 90.  | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 91.  | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 92.  | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 93.  | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 94.  | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 95.  | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;       |
| 96.  | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 97.  | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 98.  | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 99.  | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 100. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                    |
| 101. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 102. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 103. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 104. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                         |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 106. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 107. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 108. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 109. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 110. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 111. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 112. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 113. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 114. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                             |
| 115. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                             |
| 116. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                  |
| 117. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                         |
| 118. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                             |
| 119. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                             |
| 120. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                  |
| 121. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                  |
| 122. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                      |
| 123. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 124. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 125. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                          |
| 126. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                 |
| 127. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 128. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 129. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                          |
| 130. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                          |
| 131. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                              |
| 132. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                |
| 133. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                |
| 134. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                     |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                   |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 135. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                     |
| 136. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                          |
| 137. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                          |
| 138. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                               |
| 139. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                               |
| 140. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                   |
| 141. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 142. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 143. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 144. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 145. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 146. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 147. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 148. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 149. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                           |
| 150. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 151. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 152. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 153. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 154. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 155. | 2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 156. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 157. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 158. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 159. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 160. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 161. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 162. | 2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 163. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 164. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                         |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 166. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 167. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 168. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 169. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                 |
| 170. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                 |
| 171. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 172. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 173. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 174. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 175. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 176. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 177. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;    |
| 178. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 179. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 180. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 181. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;               |
| 182. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 183. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 184. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;          |
| 185. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;               |
| 186. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 187. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 188. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 189. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 190. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimida en-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 191. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 192. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 193. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;    |
| 194. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 195. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi) -2H- [1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 196. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 197. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;           |
| 198. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                 |

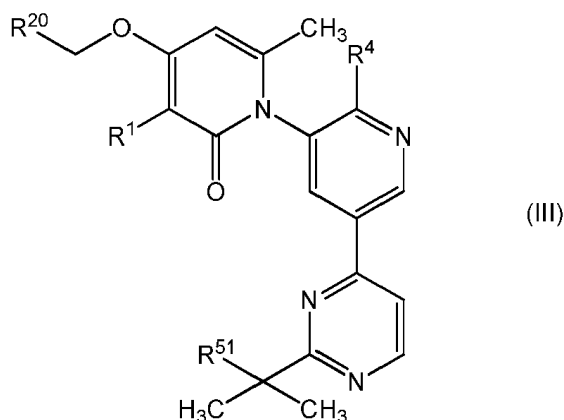
| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 199. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 200. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il) pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 201. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 202. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 203. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 204. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 205. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 206. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 207. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 208. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 209. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 210. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 211. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 212. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 213. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 214. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 215. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y        |
| 216. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((5-metiltiofen-3-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.              |

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es N e Y es CH; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes heterocíclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciano; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y R<sup>5</sup> es heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es N e Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi, opcionalmente sustituido con heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H o metilo; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo más de los compuestos de Fórmula (I), X es N e Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi sustituido con heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metilo; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H o metilo; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina, en donde la piridina o pirimidina está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

La presente divulgación también se dirige a una subclase de compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de Fórmula (III):



en donde:

5 R<sup>1</sup> es metilo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H o metilo;

R<sup>20</sup> es heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos metilo; y

R<sup>51</sup> es metilo o hidroxilo.

10 Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (III) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

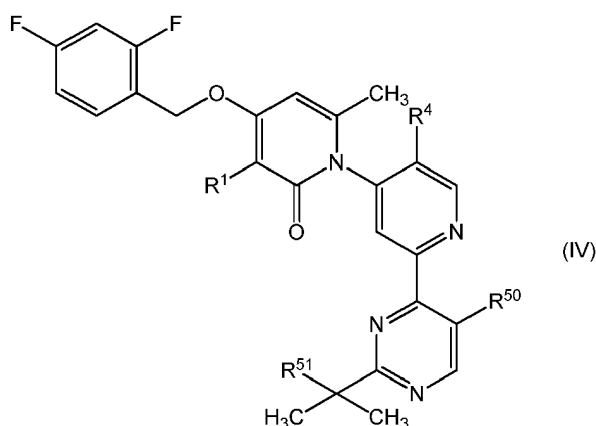
| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                            |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 217. | 5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',3,6-trimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;           |
| 218. | 5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',3,6-trimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;           |
| 219. | 5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',3,6-trimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;      |
| 220. | 3-cloro-5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;      |
| 221. | 3-cloro-5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;      |
| 222. | 3-cloro-5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona; |
| 223. | 3-cloro-5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;           |
| 224. | 3-cloro-5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;           |
| 225. | 3-cloro-5'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;      |
| 226. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-2',6-dimetil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;                |
| 227. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-2',6-dimetil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;                |
| 228. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-2',6-dimetil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;           |
| 229. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((2-metiloxazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 230. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridina]-2-ona; y                  |
| 231. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.                |

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es CH e Y es N; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo y arilo; en donde el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -H; y R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es CH e Y es N; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es CH e Y es N; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro y flúor; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina, en donde los sustituyentes piridina y pirimidina están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

La presente invención está dirigida a una clase de compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de Fórmula (IV):



en donde:

R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo;

R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxilo.

Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (IV) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                              |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 232. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 233. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 234. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 235. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 236. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 237. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 238. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 239. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                        |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 240. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;       |
| 241. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;       |
| 242. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 243. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;   |
| 244. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;       |
| 245. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;       |
| 246. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 247. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 248. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;               |
| 249. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 250. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 251. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 252. | 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 253. | 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 254. | 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 255. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 256. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 257. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                           |
| 258. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 259. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 260. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 261. | 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 262. | 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 263. | 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 264. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 265. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 266. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 267. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 268. | 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 269. | 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 270. | 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 271. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 272. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 273. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropanon-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 274. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 275. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 276. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 277. | 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 278. | 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 279. | 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 280. | 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 281. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 282. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 283. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 284. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 285. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 286. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2''-(2-hidroxiopropan-2-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4':2',4''-terpiridin]-2-ona; y                    |
| 287. | 2''-(tert-butil)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4':2',4''-terpiridin]-2-ona.                                      |

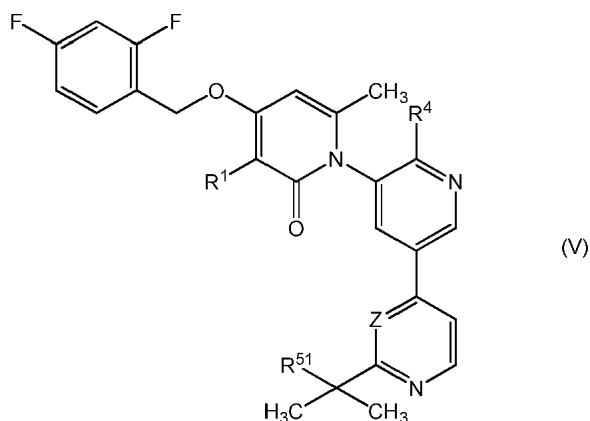
Los compuestos 286 y 287 son solo para fines de referencia.

5 En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es N e Y es CH; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo y arilo, en donde el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halo; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -H; y R<sup>5</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

10 En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X es N e Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H o metilo; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

15 En otro ejemplo más de los compuestos de Fórmula (I), X es N e Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro y flúor; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H o metilo; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

La presente divulgación también se dirige a una subclase de compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de Fórmula (V):



en donde:

Z es CH o N;

R<sup>1</sup> es metilo o cloro;

5 R<sup>4</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es metilo o hidroxilo.

Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (V) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

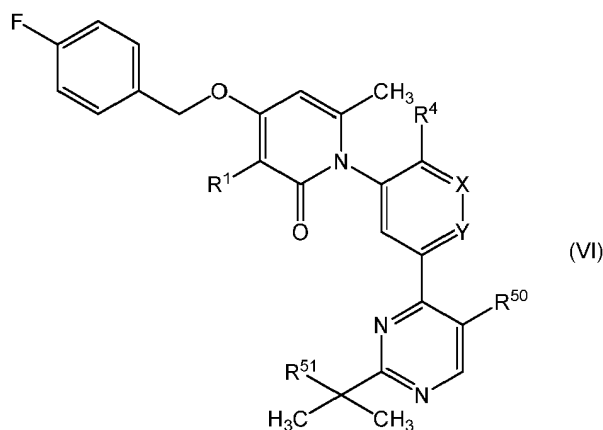
| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 288. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridina]-2-ona;         |
| 289. | 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',3,6-trimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;      |
| 290. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;      |
| 291. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona; |
| 292. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;                 |
| 293. | 5'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;            |
| 294. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2''-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metil-2H-[1,3':5',4''-terpiridina]-2-ona;              |
| 295. | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2''-(2-hidroxiopropan-2-il)-2',6-dimetil-2H-[1,3':5',4''-terpiridin]-2-ona;          |
| 296. | 2''-(tert-butil)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,3':5',4''-terpiridin]-2-ona; y                        |
| 297. | 2''-(tert-butil)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2',6-dimetil-2H-[1,3':5',4''-terpiridina]-2-ona.                    |

- 10 En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo y arilo, en donde el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halo; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo y -H; y R<sup>5</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

- 20 En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en cloro y flúor; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina, en en donde la piridina o pirimidina está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

La presente invención también está dirigida a una subclase de compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en en donde los compuestos tienen la estructura de Fórmula (VI):



10 en donde

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo;

15 R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxilo.

Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (VI) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                  |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 298. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 299. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 300. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 301. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 302. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 303. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 304. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 305. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 306. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 307. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 308. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 309. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 310. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                        |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 311. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 312. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 313. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;               |
| 314. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;               |
| 315. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                    |
| 316. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 317. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 318. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                           |
| 319. | 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 320. | 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 321. | 5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 322. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                           |
| 323. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                           |
| 324. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                               |
| 325. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 326. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 327. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 328. | 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 329. | 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 330. | 5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 331. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 332. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 333. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 334. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 335. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 336. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 337. | 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 338. | 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 339. | 5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 340. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;             |
| 341. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;             |
| 342. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 343. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 344. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 345. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |

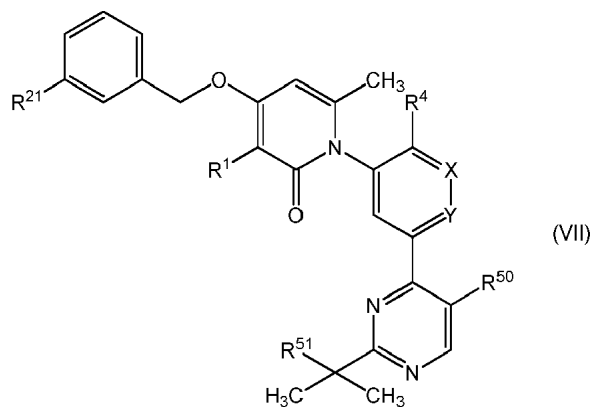
| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 346. | 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 347. | 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 348. | 5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 349. | 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 350. | 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y        |
| 351. | 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.              |

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo y arilo; en donde el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halo; y R<sup>5</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi, sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina, en donde la piridina o pirimidina está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

La presente invención también se dirige a una subclase de compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de Fórmula (VII):



en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro;

R<sup>4</sup> es -H, cloro o metilo;

R<sup>21</sup> es metilo o metoxi;

R<sup>50</sup> es -H o metilo; y

5 R<sup>51</sup> es -H, metilo o hidroxilo.

Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (VII) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 352. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 353. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 354. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 355. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 356. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 357. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 358. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 359. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 360. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 361. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 362. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 363. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 364. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 365. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 366. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 367. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 368. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 369. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 370. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 371. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 372. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 373. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 374. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 375. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 376. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 377. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 378. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                         |
| 379. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 380. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 381. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                            |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 382. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;              |
| 383. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                  |
| 384. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 385. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 386. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 387. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 388. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 389. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 390. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 391. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 392. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 393. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 394. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                 |
| 395. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                 |
| 396. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 397. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 398. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 399. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 400. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 401. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 402. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 403. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 404. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;<br>y     |
| 405. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 406. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 407. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 408. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 409. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 410. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 411. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 412. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 413. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                     |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 414. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                         |
| 415. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 416. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 417. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 418. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;    |
| 419. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;        |
| 420. | '-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 421. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 422. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;            |
| 423. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                 |
| 424. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 425. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 426. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 427. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 428. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 429. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 430. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 431. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 432. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 433. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;          |
| 434. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 435. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 436. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;      |
| 437. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 438. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 439. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 440. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                |
| 441. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                    |
| 442. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 443. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 444. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 445. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 446. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 447. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 448. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |
| 449. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;         |

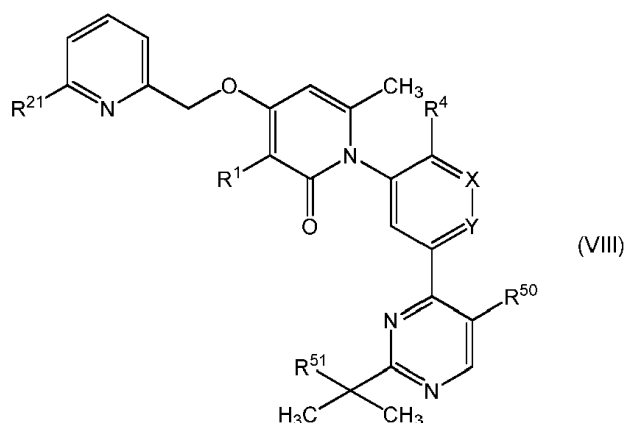
| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 450. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 451. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 452. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 453. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 454. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 455. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 456. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 457. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 458. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y        |
| 459. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.              |

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; R<sup>2</sup> es alcoxi, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes heterocíclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y ciano; R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bromo, cloro y flúor; y R<sup>5</sup> es heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi opcionalmente sustituido con heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, metilo o cloro; y R<sup>5</sup> es heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

En otro ejemplo de los compuestos de Fórmula (I), X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N y cuando X es N, Y es CH; R<sup>1</sup> es metilo, bromo o cloro; R<sup>2</sup> es alcoxi sustituido con heteroarilo de seis miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metilo seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> es metilo; R<sup>4</sup> es -H, metilo o cloro; y R<sup>5</sup> es piridina o pirimidina, en donde la piridina o pirimidina está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo e hidroxialquilo.

La presente divulgación también se dirige a una subclase de compuestos, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en los que los compuestos tienen la estructura de Fórmula (VIII):



en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

5  $R^1$  es metilo, bromo o cloro;

$R^4$  es -H, metilo o cloro;

$R^{21}$  es metilo o metoxi;

$R^{50}$  es -H o metilo; y

$R^{51}$  es -H, metilo o hidroxilo.

10 Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula (VIII) incluyen los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 460. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 461. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 462. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 463. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 464. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;            |
| 465. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 466. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                 |
| 467. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                 |
| 468. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 469. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 470. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 471. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 472. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 473. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il) metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;    |
| 474. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 475. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 476. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 477. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                     |
| 478. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                      |
| 479. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 480. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 481. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                  |
| 482. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 483. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 484. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 485. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 486. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                |
| 487. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 488. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 489. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                   |
| 490. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 491. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 492. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 493. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                   |
| 494. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                   |
| 495. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 496. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 497. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 498. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 499. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 500. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 501. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 502. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 503. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;              |
| 504. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 505. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 506. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 507. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                     |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 508. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 509. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 510. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 511. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 512. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y        |
| 513. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.              |
| 514. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 515. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 516. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 517. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 518. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 519. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                       |
| 520. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                           |
| 521. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                           |
| 522. | 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                |
| 523. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 524. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 525. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                    |
| 526. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;           |
| 527. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 528. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 529. | 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                    |
| 530. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                    |
| 531. | 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                        |
| 532. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                         |
| 533. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                         |
| 534. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                               |
| 535. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                     |
| 536. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                         |
| 537. | 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                         |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 538. | 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                |
| 539. | 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                |
| 540. | 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                                    |
| 541. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 542. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 543. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 544. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;               |
| 545. | 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 546. | 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                   |
| 547. | 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 548. | 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;                       |
| 549. | 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                            |
| 550. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 551. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 552. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 553. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;         |
| 554. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 555. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;             |
| 556. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 557. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                  |
| 558. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;                      |
| 559. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 560. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |
| 561. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;          |
| 562. | 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 563. | 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;     |

| No.  | Nombre del compuesto                                                                                                                  |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 564. | 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; |
| 565. | 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;      |
| 566. | 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((6-metoxipiridin-2-il)metoxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y    |
| 567. | 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidina-4-il)-4-((6-metilpiridin-2-il)metoxi)-3,6-dimetilo-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.         |

### C. Métodos de tratamiento

La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una afección en un sujeto que tiene o es susceptible de tener dicha afección, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos como se describió anteriormente. La presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento. En una realización, el tratamiento es un tratamiento preventivo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento paliativo. En otra realización, el tratamiento es un tratamiento restaurador.

#### 1. Condiciones

Las afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención son enfermedades mediadas por la quinasa p38 e incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, trastornos inflamatorios agudos, trastornos autoinflamatorios, dolor, aterosclerosis, diabetes, enfermedades fibróticas, trastornos metabólicos, cáncer, neoplasia, leucemia, linfoma y similares.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se usan para tratar pacientes con trastornos que surgen de producción, estabilidad, secreción y procesamiento postraduccion desregulados de citoquinas, enzimas y/o, de mediadores inflamatorios. Ejemplos de citoquinas que pueden estar desreguladas incluyen las interleucinas 1, 2, 6, 8, 10, 12, 17, 22 y 23 junto con el factor de necrosis tumoral alfa e interferones alfa, beta y gamma. Ejemplos de mediadores inflamatorios que pueden estar desregulados incluyen óxido nítrico, prostaglandinas y leucotrienos. Ejemplos de enzimas incluyen ciclooxigenasa, óxido nítrico sintasa y metaloproteasa de matriz.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento se usan para tratar pacientes con actividad de p38 desregulada, activación, biosíntesis o función de ruta.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se usan para tratar a un paciente que lo necesita y que padece una enfermedad mediada por la quinasa p38, tal como un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio crónico y/o agudo y/o un trastorno autoinflamatorio. Ejemplos de trastornos incluyen, pero no se limitan a colitis, esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriásica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, enfermedad de Still, esclerosis múltiple, vasculitis, sarcoidosis, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, síndromes hemolíticos autoinmunes, hepatitis autoinmune, neuropatía autoinmune, insuficiencia ovárica autoinmune, orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, síndrome autoinmune asociado a implantes de silicona, síndrome de Sjögren, fiebre mediterránea familiar, lupus eritematoso sistémico, síndromes de vasculitis (como, por ejemplo, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener), vitiligo, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunes (como, por ejemplo, anemias), autoinmunidad inducida, tiroiditis de Hashimoto, hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, autoinmunidad inducida por metales, miastenia gravis, pénfigo, sordera autoinmune (incluida, por ejemplo, la enfermedad de Meniere), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndromes autoinmunes relacionados con HW y enfermedad de Guillain-Barré; los ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, choque tóxico inducido por exotoxina, sepsis por gramnegativos, síndrome de choque tóxico, glomerulonefritis, peritonitis, cistitis intersticial, psoriasis, dermatitis atópica, inflamaciones inducidas por hiperoxia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), vasculitis, reacción injerto contra huésped (es decir, enfermedad injerto contra huésped), rechazo de aloinjerto (por ejemplo, rechazo agudo de aloinjerto y rechazo crónico de aloinjerto), rechazo temprano de trasplante (por ejemplo, rechazo agudo de aloinjerto), lesión por reperusión, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, fibromialgia, pancreatitis, infecciones crónicas, meningitis, encefalitis, miocarditis, gingivitis, trauma posquirúrgico, lesión tisular, lesión cerebral traumática, hepatitis, enterocolitis, sinusitis, uveítis, inflamación ocular, neuritis óptica, úlceras gástricas, esofagitis,

peritonitis, periodontitis, dermatomiositis, gastritis, miositis, polimialgia, neumonía y bronquitis. Enfermedades fibróticas; trastornos metabólicos, que incluyen, entre otros, obesidad, resistencia a los esteroides, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar a un paciente que lo necesita y que padece neoplasia. Ejemplos de estas afecciones incluyen, entre otros, angiogénesis, mieloma múltiple, leucemia, linfoma de células B, linfoma de células T, tumores de mastocitos, linfoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer de hueso, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, pulmón, hígado, páncreas, nervio, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículo, vejiga, riñón, mama carcinoma de pulmón no microcítico de mama, melanoma, cáncer de piel, teratoma, rabdomiosarcoma, glioma, trastornos metastásicos y óseos. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con p38 desregulada incluye enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, que incluyen pero no se limitan a aterosclerosis, reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, vasculopatía por aloinjerto cardíaco y accidente cerebrovascular; trastornos del sistema nervioso central con un componente inflamatorio o apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, isquemia neuronal y neuropatía periférica. El término paciente se refiere tanto a humanos como a animales no humanos con las afecciones mencionadas anteriormente. Los animales no humanos pueden ser animales de compañía como, entre otros, especies caninas y felinas.

## 2. Sujetos

Los sujetos adecuados para ser tratados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, humanos, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, y abarcan mamíferos en el útero. Los sujetos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa de desarrollo.

## 3. Administración y dosificación

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Una dosis eficaz está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Dependiendo de la edad, la especie y la afección por tratar, pueden ser adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior de este intervalo. En otros casos, se pueden usar dosis aún mayores sin efectos secundarios dañinos. Las dosis más grandes también se pueden dividir en varias dosis más pequeñas, para su administración a lo largo del día.

## D. Composiciones farmacéuticas

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar de la siguiente manera:

### Administración oral

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, incluso por ingestión, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal o se absorba en el torrente sanguíneo directamente desde la boca (por ejemplo, administración bucal o sublingual).

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, grageas y cápsulas, que pueden contener líquidos, geles o polvos.

Las composiciones para administración oral se pueden formular como liberación inmediata o modificada, incluida la liberación retardada o sostenida, opcionalmente con recubrimiento entérico.

Las formulaciones líquidas pueden incluir soluciones, jarabes y suspensiones, que pueden usarse en cápsulas blandas o duras. Tales formulaciones pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, celulosa o un aceite. La formulación también puede incluir uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión.

En una forma de dosificación de tableta, la cantidad de fármaco presente puede ser de aproximadamente un 0.05% a aproximadamente un 95% en peso, más típicamente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 50% en peso de la forma de dosificación. Además, los comprimidos pueden contener un desintegrante, que comprende de aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 35% en peso, más típicamente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 25% de la forma de dosificación. Ejemplos de desintegrantes incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o calcio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, almidón y similares.

Los lubricantes adecuados, para su uso en una tableta, pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente un 0.1% a aproximadamente un 5% en peso, e incluyen estearato de calcio, zinc o magnesio, estearilfumarato de sodio y similares.

5 Los aglutinantes adecuados, para usar en una tableta, incluyen gelatina, polietilenglicol, azúcares, gomas, almidón, hidroxipropilcelulosa y similares. Los diluyentes adecuados, para usar en una tableta, incluyen manitol, xilitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol y almidón.

Los agentes tensioactivos y deslizantes adecuados, para uso en una tableta, pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso, e incluyen polisorbato 80, dodecilsulfato de sodio, talco y dióxido de silicio.

#### 10 Administración parental

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, el músculo o los órganos internos. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intracraneal y similares. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores (incluidos inyectores con aguja y sin aguja) y métodos de infusión.

15 Las composiciones para administración parenteral se pueden formular como liberación inmediata o modificada, incluida la liberación retardada o sostenida.

La mayoría de las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que contienen excipientes, que incluyen sales, agentes reguladores y carbohidratos.

20 Las formulaciones parenterales también se pueden preparar en forma deshidratada (por ejemplo, mediante liofilización) o como soluciones no acuosas estériles. Estas formulaciones se pueden usar con un vehículo adecuado, como agua esterilizada. También se pueden usar agentes potenciadores de la solubilidad en la preparación de soluciones parenterales.

#### Administración tópica

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía tópica a la piel o por vía transdérmica. Las formulaciones para esta administración tópica pueden incluir lociones, soluciones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, espumas, implantes, parches y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables para formulaciones de administración tópica pueden incluir agua, alcohol, aceite mineral, glicerina, polietilenglicol y similares. La administración tópica también se puede realizar mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis y similares.

30 Las composiciones para administración tópica se pueden formular como liberación inmediata o modificada, incluida la liberación retardada o sostenida.

#### E. Combinaciones y terapia combinada

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, para tratar afecciones como las descritas anteriormente. El (los) compuesto(s) de la presente invención y otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) pueden usarse en métodos de tratamiento, los métodos que implican la administración de los compuestos de la presente invención y otros compuestos farmacéuticamente activos simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Por consiguiente, en una realización, la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales para su uso en un método de tratamiento de una afección, comprendiendo el

40 método la administración al sujeto.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En otra realización, el uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales se selecciona del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios, fármacos antiateroscleróticos, fármacos inmunosupresores, fármacos inmunomoduladores, fármacos citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la angiogénesis, quinasa inhibidores, bloqueadores de citoquinas e inhibidores de moléculas de adhesión celular.

50 Las composiciones inhibidoras de p38 descritas en el presente documento también se usan opcionalmente en combinación con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección por tratar. En general, las composiciones descritas en el presente documento y, en las realizaciones en las que se emplea la terapia combinatoria, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, se administran opcionalmente por diferentes vías. La administración inicial se realiza generalmente de acuerdo con protocolos establecidos, y luego, en base a los efectos observados, se modifican posteriormente la dosis, los modos de administración y los tiempos de administración. En ciertos casos, es

apropiado administrar una composición inhibidora de p38 como se describe en este documento en combinación con otro agente terapéutico. Solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir una composición inhibidora de p38 como se describe en este documento es erupción cutánea, entonces es apropiado administrar un agente antihistamínico en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de un inhibidor de p38 se mejora mediante la administración de otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio general experimentado por el paciente es simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

Las dosis terapéuticamente efectivas varían cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamientos. Los métodos para determinar experimentalmente dosis terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación son metodologías documentadas. El tratamiento combinado incluye además tratamientos periódicos que comienzan y terminan en varios momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente. En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un inhibidor de p38 como se describe en este documento) se administran en cualquier orden, o incluso simultáneamente. Si simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se proporcionan opcionalmente en una forma única, unificada, o en formas múltiples (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas).

En algunas realizaciones, uno de los agentes terapéuticos se administra en múltiples dosis, o ambos se administran en múltiples dosis. Si no es simultáneo, el tiempo entre las múltiples dosis varía opcionalmente de más de cero semanas a menos de doce semanas.

Además, los métodos de combinación, las composiciones y las formulaciones no deben limitarse al uso de solo dos agentes, también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas. Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la(s) condición(es) para las que se busca alivio, se modifica opcionalmente de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del sujeto. Por tanto, el régimen de dosificación realmente empleado varía ampliamente, en algunas realizaciones, y por lo tanto se desvía de los regímenes de dosificación establecidos en este documento.

Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación descrita en este documento son opcionalmente una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a una administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación también se administran opcionalmente de forma secuencial, administrándose cualquiera de los agentes mediante un régimen que requiere una administración en dos etapas. El régimen de administración de dos etapas requiere opcionalmente la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración varía desde unos pocos minutos hasta varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media plasmática y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana se usa opcionalmente para determinar el intervalo de dosis óptimo.

En otra realización, se usa opcionalmente un inhibidor de p38 en combinación con procedimientos que proporcionan un beneficio adicional o sinérgico al paciente. Un inhibidor de p38 y la terapia o terapias adicionales se administran opcionalmente antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administración de la composición que contiene un inhibidor de p38 varía en algunas realizaciones. Así, por ejemplo, se usa un inhibidor de p38 como profiláctico y se administra continuamente a sujetos con propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Un inhibidor de p38 y composiciones se administran opcionalmente a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. Si bien en el presente documento se han mostrado y descrito realizaciones de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Para los expertos en la técnica serán evidentes ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que en algunas realizaciones de la invención se emplean diversas alternativas a las realizaciones descritas en el presente documento para poner en práctica la invención.

Se puede usar un inhibidor de p38 en combinación con fármacos de las siguientes clases: AINE, fármacos inmunosupresores, fármacos inmunomoduladores, fármacos citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la angiogénesis, agentes biológicos, esteroides, análogos de vitamina D3, retinoides, otros inhibidores de las quinasas, bloqueadores de citoquinas, corticosteroides e inhibidores de moléculas de adhesión celular. Cuando un sujeto padece o corre el riesgo de padecer aterosclerosis o una afección asociada con la aterosclerosis, una composición inhibidora de p38 descrita en el presente documento se usa opcionalmente junto con uno o más agentes o métodos para tratar la aterosclerosis o una afección asociada con la aterosclerosis en cualquier combinación. Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar la aterosclerosis o una afección que está asociada con la aterosclerosis incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: torcetrapib, aspirina, niacina, inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina), colessevelam, colestiramina, colestipol, gemfibrozil, probucol y clofibrato.

Cuando un sujeto padece o corre el riesgo de padecer una afección inflamatoria, una composición inhibidora de p38 descrita en el presente documento se usa opcionalmente junto con uno o más agentes o métodos para tratar una afección inflamatoria en cualquier combinación. Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar una afección autoinmune y/o inflamatoria incluyen, pero no se limitan a cualquiera de los siguientes: corticosteroides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, aspirina, fenoprofeno (Nalfon), Flurbiprofeno (Ansaid), Ketoprofeno, Oxaprozina (Daypro), Diclofenaco sódico (Voltaren), Diclofenaco potásico (Cataflam), Etodolaco (Lodine), Indometacina (Indocin), Ketorolaco (Toradol), Sulindac (Clinoril), Tolmetina (Tolectin), meclofenamato (Meclomen), ácido mefenámico (Ponstel), nabumetona (Relafen), piroxicam (Feldene), inhibidores de la cox-2 (por ejemplo, Celecoxib (Celebrex)), inmunosupresores (por ejemplo, Metotrexato (Rheumatrex), leflunomida (Arava), azatioprina (Imuran), ciclosporina (Neoral, Sandimmune), tacrolimus y ciclofosfamida (Cytosan), bloqueadores de CD20 (Rituximab), bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) y adalimumab (Humira)), Abatacept (CTLA4-Ig) y antagonistas del receptor de interleucina-1 (por ejemplo Anakinra (Kineret), inhibidores de interleucina 6 (por ejemplo, Actemra), inhibidores de interleucina 17 (por ejemplo, AIN457), inhibidores de la quinasa Janus (por ejemplo, Tasocitinib), inhibidores de syk (por ejemplo, R788), cloroquina y sus derivados.

Para su uso en cáncer y enfermedades neoplásicas, un inhibidor de p38 se usa de manera óptima junto con una o más de las siguientes clases de fármacos: en donde el agente anticanceroso es un inhibidor de la quinasa EGFR, inhibidor de MEK, inhibidor de VEGFR, anticuerpo anti-VEGFR2, anticuerpo KDR, inhibidor de AKT, inhibidor de PDK-1, inhibidor de PI3K, inhibidor de tirosina quinasa c-kit/Kdr, inhibidor de tirosina quinasa Bcr-Abl, inhibidor de VEGFR2, inhibidor de PDGFR-beta, inhibidor de KIT, inhibidor de tirosina quinasa Flt3, inhibidor de la familia de receptores de PDGF, inhibidor de tirosina quinasa Flt3, inhibidor de la familia del receptor de tirosina quinasa RET, antagonista del receptor de VEGF-3, inhibidor de la familia de proteínas quinasa Raf, inhibidor de la angiogénesis, inhibidor de Erb2, inhibidor de mTOR, anticuerpo IGF-1R, inhibidor de NFkB, inhibidor de proteosoma, agente de quimioterapia o agente reductor de glucosa.

#### F. Kits

La presente divulgación comprende además kits que son adecuados para su uso en la realización de los métodos de tratamiento o prevención descritos anteriormente. En un ejemplo, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la presente divulgación.

#### G. Intermedios

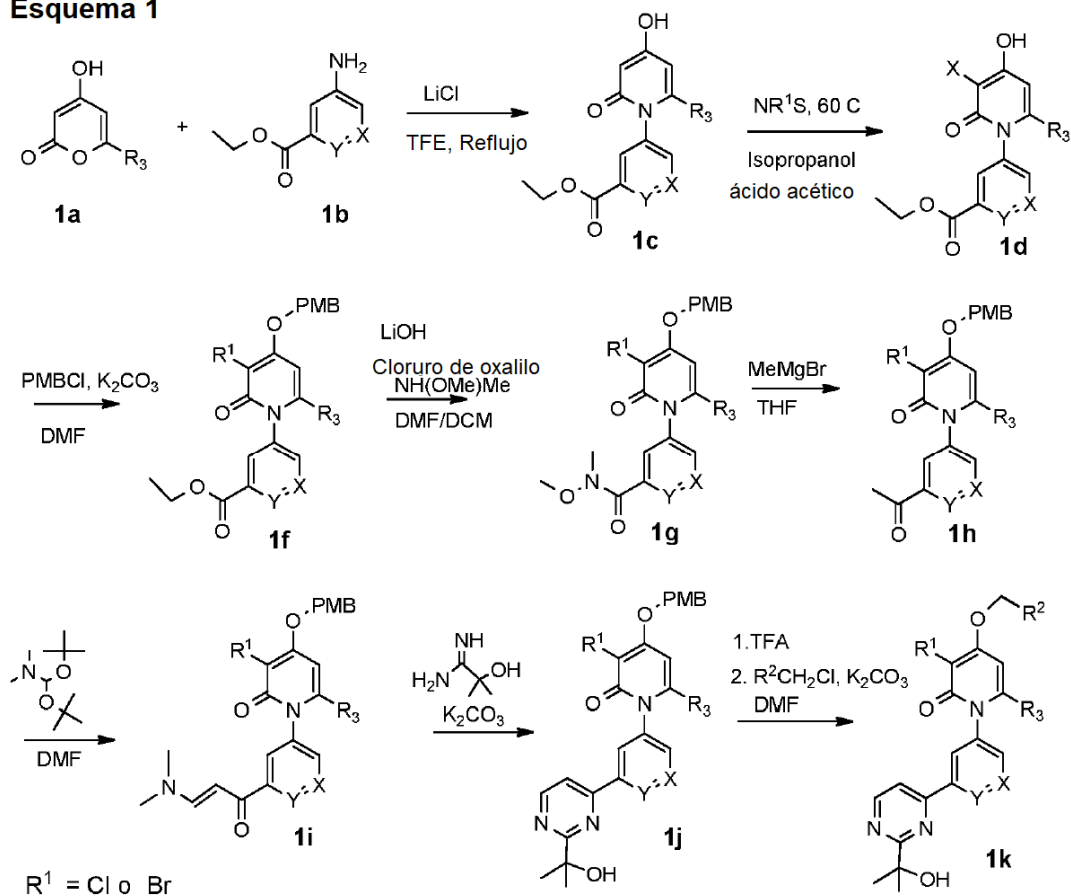
En otro ejemplo, la divulgación se refiere a los nuevos intermedios útiles para preparar los compuestos de la presente invención.

#### H. Esquemas sintéticos generales

Los compuestos análogos a los de la presente invención pueden prepararse usando los métodos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y procedimientos experimentales detallados a continuación. Estos esquemas sintéticos generales y procedimientos experimentales se presentan con fines ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Los materiales de partida usados para preparar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos rutinarios conocidos en la técnica.

Se describen a continuación en los Esquemas 1-3 procedimientos representativos para la preparación de compuestos análogos a los de la invención. Los materiales de partida de piridina sustituida se pueden comprar o preparar usando métodos conocidos en la técnica. La síntesis del intermedio piridinona 1c se puede realizar mediante la reacción de 4-hidroxipirona 1a con el amino-heteroaril éster 1b. La halogenación de 1c usando N-bromo o N-clorosuccinimida en isopropanol o dicloroetano en presencia de ácido acético o ácido dicloroacético puede producir piridinona 1d halogenada. La bencilación de 1d con cloruro de p-metoxibencilo puede proporcionar el p-metoxibenciléter representado por 1f.

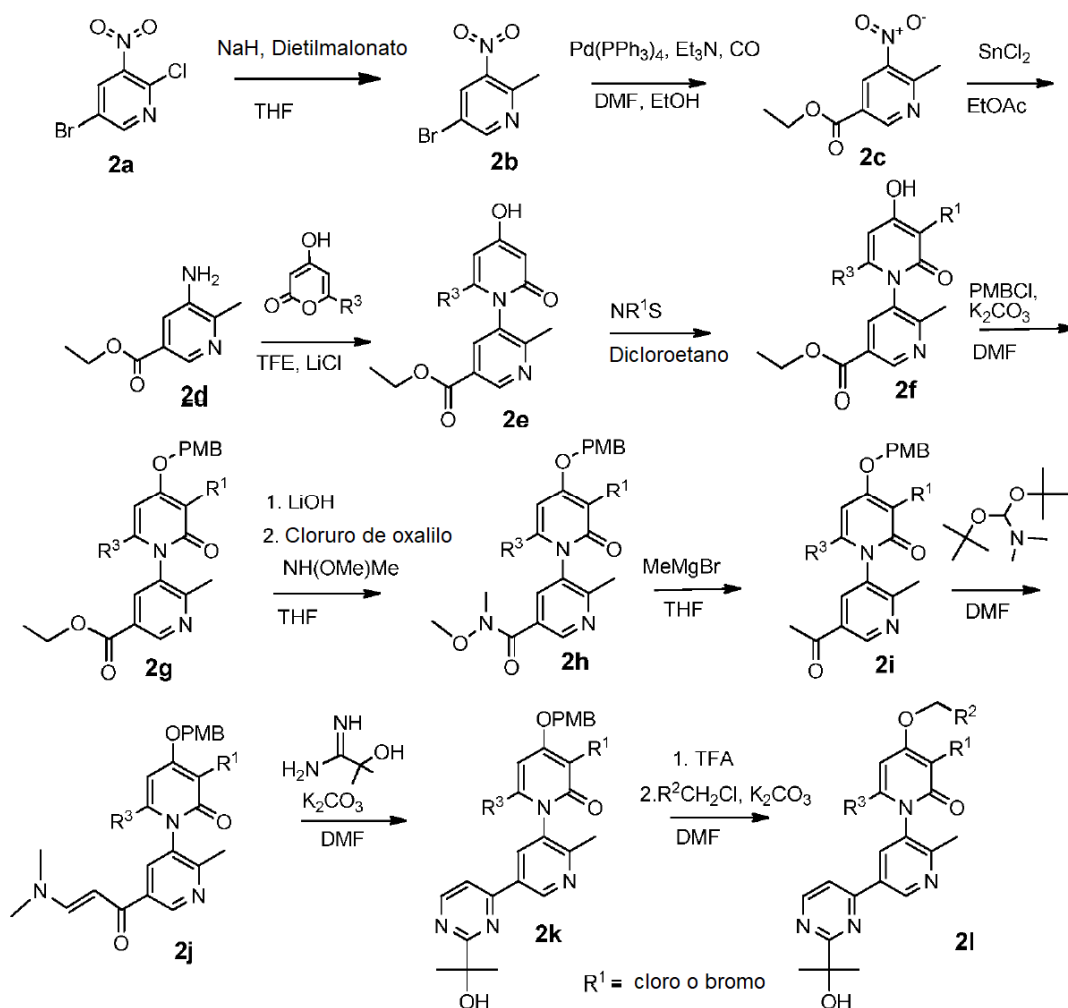
## Esquema 1



La hidrólisis convencional del éster etílico 1f al ácido correspondiente seguida de la formación de cloruro de ácido y la reacción con N-metoxi-N-metilamina puede proporcionar el intermedio de amida 1g. La formación de metilcetona 1h, usando bromuro de metilmagnesio seguido de condensación con dit-butoxi-N,N-dimetilo proporcionaría el producto de eneamina representado por 1i. La condensación de la eneamina 1i con el reactivo de amidina en presencia de una base puede proporcionar el producto de pirimidina 1j. La eliminación del grupo p-metoxibencilo en condiciones de reacción estándar seguido de alquilación con el haluro de heterocíclico de metilo apropiado puede proporcionar los productos finales deseados representados por la fórmula 1k.

El compuesto 1k en donde R<sup>1</sup> es bromo o yodo, también se puede usar para obtener compuestos con R<sup>1</sup> que tienen grupos metilo o etilo usando cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) y trietilamina y hexametilditina o trimetilsililacetileno.

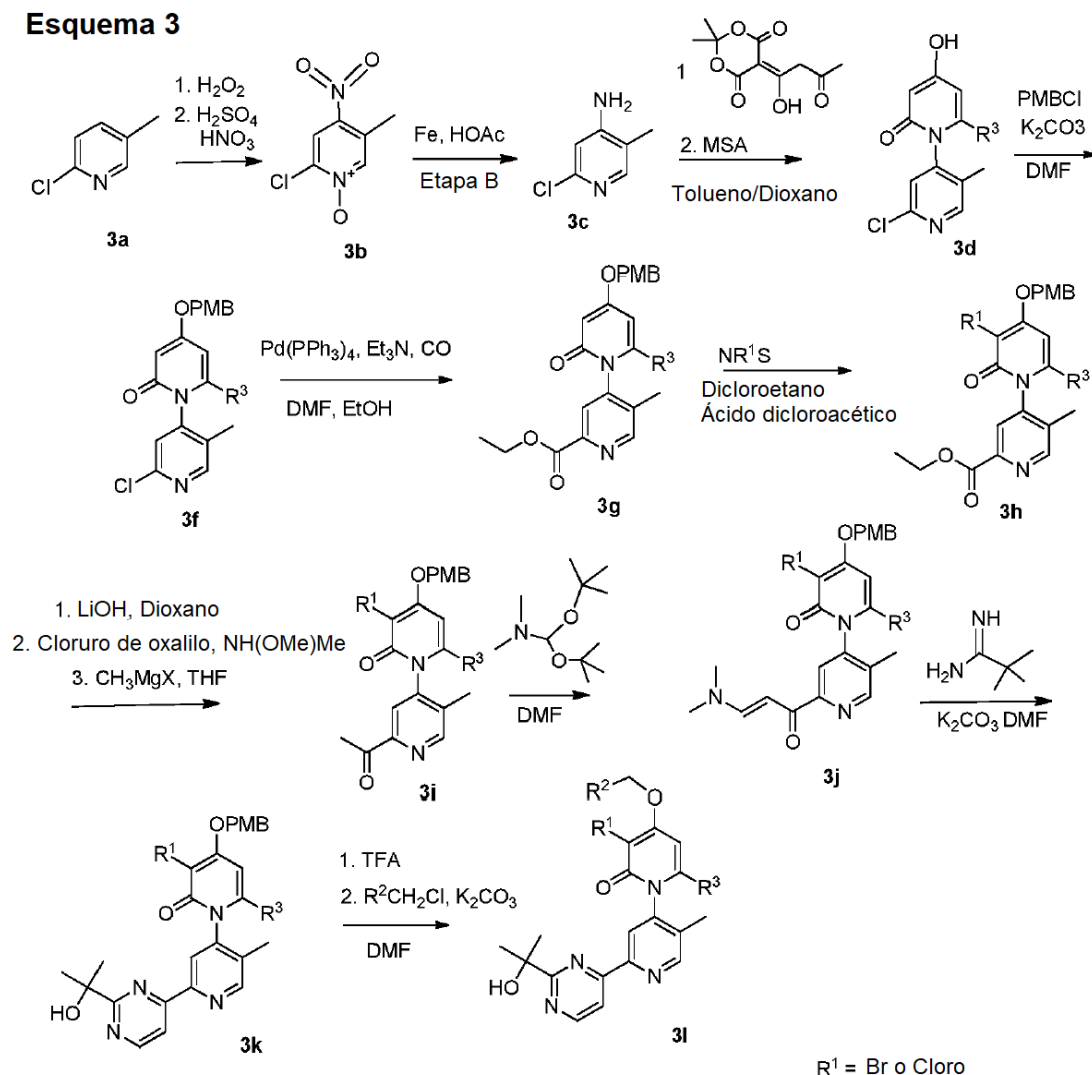
## Esquema 2



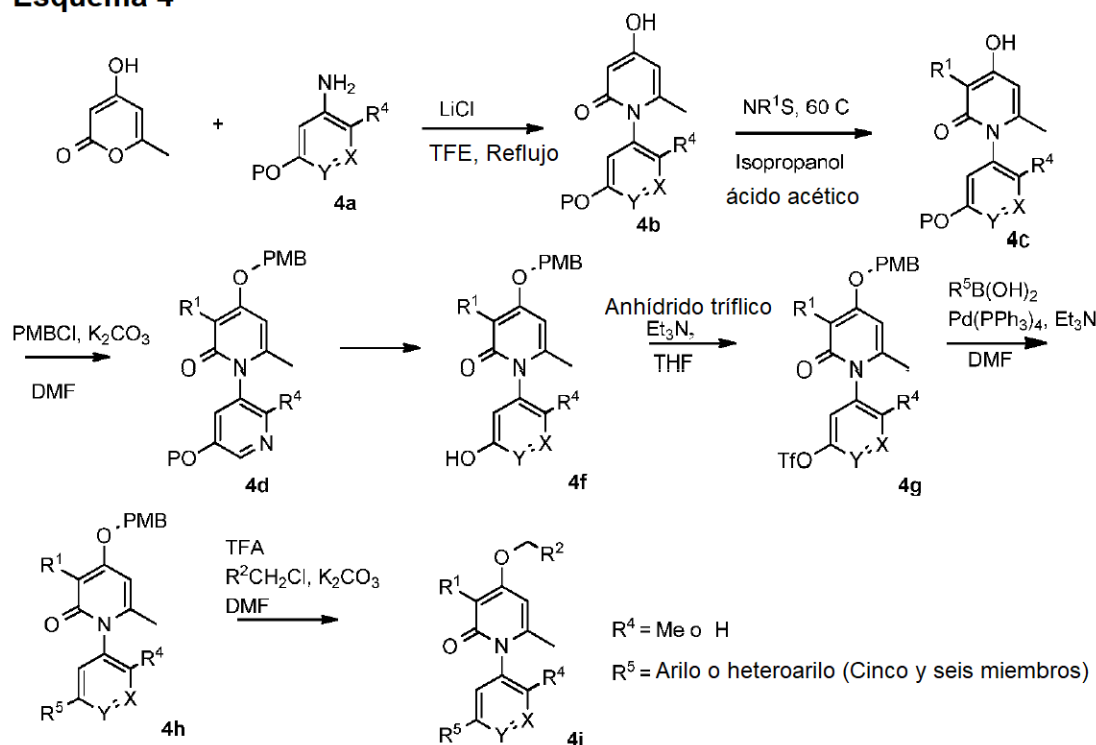
En el esquema 2 se describe un procedimiento alternativo para preparar los compuestos análogos a los de la invención. El material de partida 2d de amino-piridina clave se puede obtener a partir del precursor de nitropiridina apropiadamente sustituido por metilación, seguido de carbonilación y reducción usando cloruro estannoso. El producto de piridinona 2e se puede obtener mediante la reacción de 2d con el derivado de 4-hidroxipirona apropiadamente sustituido en disolventes tales como trifluoroetanol o diclorobenceno en presencia de cloruro de litio.

Las halogenaciones de 2d usando reactivos tales como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida generarían los productos deseados representados por 2f. La elaboración de 2f a los productos finales representados por 2l se puede lograr como se describió anteriormente en el esquema 1. El intermedio de bromo representado por 2h ( $\text{R}^1 = \text{Br}$ ) se puede usar para introducir grupos metilo o etilo usando bis-(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro y trietilamina (US 2005/0176775) en disolventes como DMF, DMA o acetonitrilo.

## Esquema 3



El esquema 3 describe una ruta potencial para obtener compuestos análogos a los de la invención en donde X = CH e Y = N. La preparación del precursor clave de aminopiridina 3c se describe en el documento de los Estados Unidos No. 7.345.054. La condensación de 3c con el reactivo derivado del ácido de Meldrum (US 2007/003993) puede dar el producto de piridinona 3d. Después de la protección del grupo hidroxilo en 3d usando cloruro de p-metoxibencilo en presencia de carbonato de potasio, el intermedio resultante 3g se puede convertir en los productos halogenados correspondientes representados por 3h usando N-bromo o N-clorosuccinimida. El intermedio 3h se puede convertir en los productos finales representados por 3l mediante etapas sintéticas similares a los descritos en los Esquemas 1 y 2.

**Esquema 4**

Se pueden obtener otros compuestos apropiadamente sustituidos de la invención representados por 4i, con R<sup>5</sup> como arilo o grupos heterocíclicos de cinco/seis miembros en analogía con el Esquema 4, partiendo de 4-hidroxipirona y una aminopiridina 4a protegida con hidroxilo (sililo, es decir, SEM o THP). La halogenación para dar 4c se puede lograr como se describe en esquemas anteriores, usando N-cloro o N-bromosuccinimida. La formación de éter bencílico seguida de desprotección puede generar el intermedio hidroxilo 4f. La formación de triflato empleando condiciones estándar puede dar 4g que tras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (Palladium in Heterocyclic chemistry by Jie Jack Li and Gordon W. Gribble) con una variedad de ácidos arilo o heteroarilborónico, pueden dar productos representados por 4h. Los compuestos finales de la invención representados por 4i pueden obtenerse mediante la eliminación de p-metoxibencilo seguido de alquilación con haluros de metilo heterocíclicos apropiados.

El producto racémico se puede separar usando una columna de cromatografía quiral como Chiralcel OJ™ o Chiralpak® AD™ en una fase móvil de etanol o metanol.

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan esta divulgación de ninguna manera.

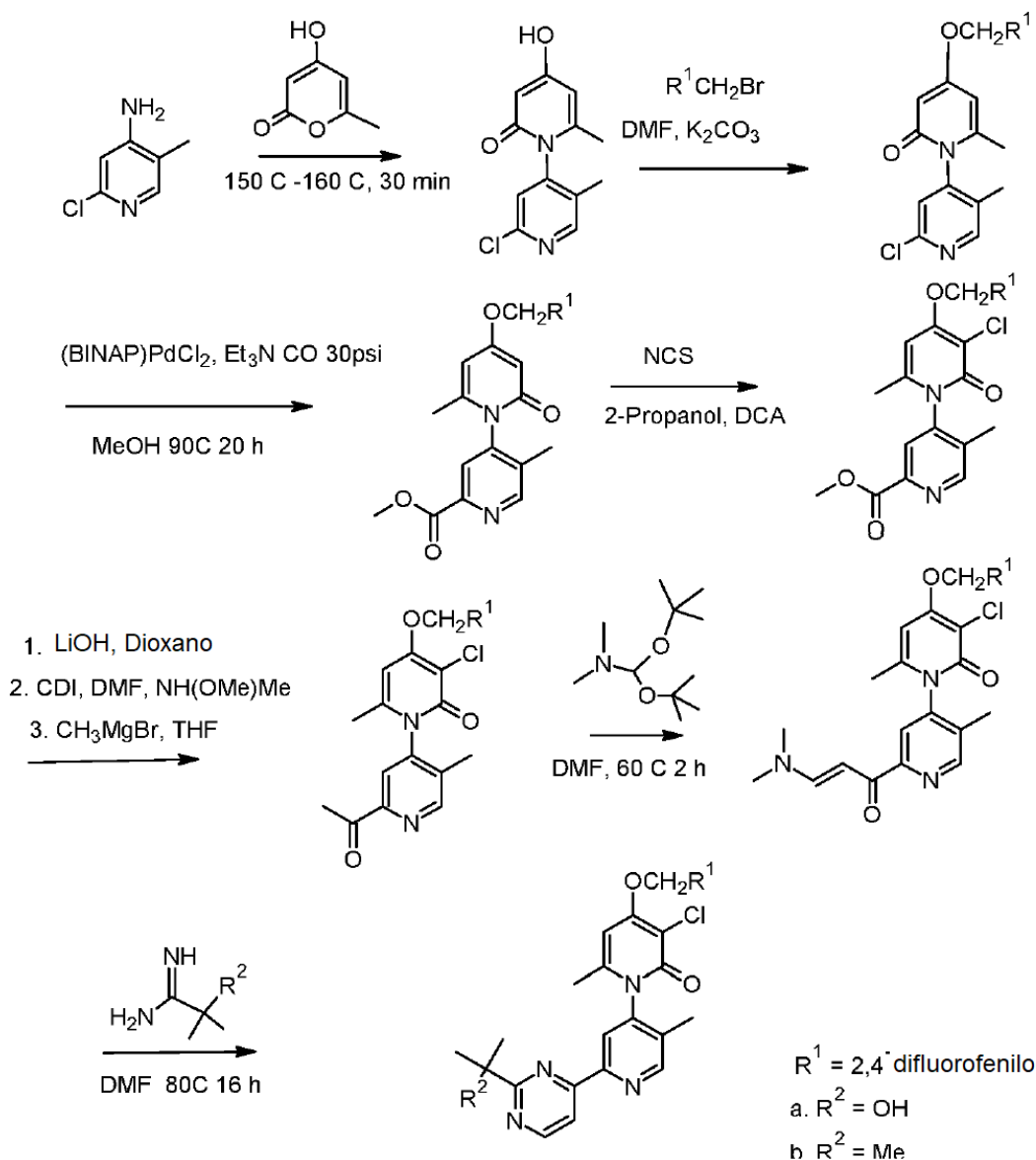
**Ejemplos 1-567**

Los compuestos 1-567, cada uno correspondiente a los ejemplos 1-567, se preparan de acuerdo con los esquemas I a IV anteriores. Los compuestos y los ejemplos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones se consideran sólo con fines de referencia.

**Ejemplos 284 y 285**

La preparación del Compuesto 284 (es decir, 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona) y del Compuesto 285 (es decir, 2'-[2-(tert-butil)pirimidin-4-il]-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona) se describe en los ejemplos.

Esquema 1



Etapa 1: Preparación de 2'-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona. Una mezcla bien pulverizada de 4-amino-5-metil-2-cloropiridina (0.5 g, 3.5 mmol), 4-hidroxi-6-metilpirona (0.665 g, 5.3 mmol) y cloruro de litio (0.025 g, 0.6 mmol) se calentó a 160°C durante 20 min en un tubo sellado. La masa fundida resultante se enfrió y el producto se aisló mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 3% en diclorometano. Se combinaron las fracciones apropiadas, se concentraron a presión reducida y el sólido resultante se trituroó con acetato de etilo, se enfrió y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y se secó para dar 0.053 g del compuesto del título como un polvo amarillo. ES-MS:  $m/z = 251$  (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 10.80 (br 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.97 (br, 1H), 5.57 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 1.96 (s, 3H), y 1.83 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 2'-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona. A una mezcla de 2'-cloro-4-hidroxi-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona (0.5 g, 0.6 mmol) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (0.14 g, 0.67 mmol) en dimetilformamida (3.0 ml), se añadió carbonato de potasio (0.09 g, 0.65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron a sequedad. El material resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando heptano al 35% en acetato de etilo. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron a presión reducida para dar 0.17 g del compuesto del título como una sustancia amorfa. ES-MS,  $m/z = 377$  (M+H), 399 (M+Na).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 8.43 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.96 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), y 1.89 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-carboxilato de metilo. A una solución de 2'-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona (0.2 g, 0.53 mmol) en metanol (10.0 ml) en un recipiente de autoclave purgado con nitrógeno, se añadió (BINAP)  $\text{PdCl}_2$  (0.021 g), seguido de la adición de trietilamina (0.079 g, 0.78 mmol). El recipiente se presurizó con monóxido de carbono hasta 30 psi y se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró el filtrado a sequedad. El residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 3% en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron a presión reducida para dar 0.15 g del compuesto del título. ES-MS,  $m/z$  = 401 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 8.77 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.98 (2s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), y 1.86 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-carboxilato de metilo. Una mezcla de 4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-carboxilato de metilo (0.15 g, 0.375 mmol), N-clorosuccinimida (0.06 g, 0.43 mmol) en 2-propanol (3.0 ml) que contenía ácido dicloroacético (0.05 ml) se calentó a 60°C bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 4% en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron a presión reducida para dar 0.15 g del compuesto del título. ES-MS,  $m/z$  = 435 (M+H).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 8.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), y 1.97 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de ácido 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-carboxílico. Una mezcla de 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-carboxilato de metilo (0.13 g, 0.3 mmol) y NaOH 1.5 N (0.25 ml, 0.375 mmol) en dioxano (0.25 ml) se calentó a 60°C durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0.08 g) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. ES-MS,  $m/z$  = 421 (M+H).

Etapa 6: Preparación de 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-N-metoximetilamida. A una solución de ácido 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-carboxílico (0.08 g, 0.19 mmol) en dimetilformamida (1.0 ml) se añadió cabonildimidazol (0.05 g, 0.31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.03 g, 0.31 mmol), seguido de la adición de trietilamina (0.045 ml, 0.32 mmol). La mezcla resultante se agitó a 5°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. En esta etapa, se añadieron 0.015 g más de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina y trietilamina (0.02 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua helada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un material amorfo blanco (0.09 g) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. ES-MS,  $m/z$  = 464 (M+H).

Etapa 7: Preparación de 2'-acetil-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona. A una solución de 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2-oxo-2H-1,4'-bipiridin-2'-N-metoximetilamida (0.09 g, 0.194 mmol) en tetrahidrofurano (2.0 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (0.08 ml, 3 M, 0.24 mmol) y se agitó a 0°C. Después de 1 hora, se añadieron 0.04 ml más de bromuro de metilmagnesio y se continuó agitando durante una hora más. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado frío (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando heptano al 5% en acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron a presión reducida para dar 0.055 g del compuesto del título. ES-MS,  $m/z$  = 419 (M+H) y 441 (M+Na).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 8.72 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), y 1.94 (s, 3H).

Etapa 8: Preparación de 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 284). A una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona (0.045 g, 0.11 mmol) en DMF (0.5 ml) se añadió N,N dimetilformamida di-tert-butil acetal (0.04 g, 0.2 mmol) y se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se trató con tolueno (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se secó al vacío durante 2 h, se disolvió en DMF (1 ml) y se añadieron carbonato de potasio (0.03 g, 0.22 mmol) e hidrocloreto de 2-hidroxi-2-metilpropilamida (0.02 g, 0.14 mmol). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 12 h bajo nitrógeno y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 3%

en acetato de etilo. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron a presión reducida para dar 0.022 g del compuesto del título. ES-MS,  $m/z$  = 513 (M+H) y 535 (M+Na).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ : 8.88 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, 1H,  $J$  = 5.1 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), y 1.64 (s, 3H).

- 5 Preparación de 2'-[2-(tert-butil)pirimidin-4-il]-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona (Ejemplo 285). A una solución de 2'-acetil-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5',6-dimetil-2H-1,4'-bipiridin-2-ona (de la etapa 7) (0.024 g, 0.057 mmol) en dimetilformamida (0.5 ml) se añadió N,N dimetilformamida di-tert-butil acetal (0.02 g, 0.1 mmol) y se calentó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en tolueno (1 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se secó al vacío durante 2 h. Se disolvió en DMF (1 ml) y se añadieron carbonato de potasio (0.025 g, 0.18 mmol) e hidrócloruro de 2,2,2-trimetilacetamida (0.02 g, 0.14 mmol). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 12 h bajo nitrógeno. La DMF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando metanol al 3% en acetato de etilo. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron a presión reducida para dar 0.011 g del compuesto del título. ES-MS,  $m/z$  = 511 (M+H).

### Ejemplo 568. Ensayos biológicos

- Potencia inhibidora de P38 y selectividad de sustrato de P38/MK2: El nuevo mecanismo inhibidor selectivo de sustrato MK2 de los compuestos se evalúa en ensayos enzimáticos que comparan la potencia del inhibidor en el bloqueo de p38/MK2 frente a la fosforilación inducida por p38/PRAK de un sustrato peptídico derivado de HSP-27. La capacidad de los compuestos para inhibir el fosfo-p38 $\alpha$  activado se evalúa usando un formato de ensayo en cascada de p38 $\alpha$ /MK2 y p38 $\alpha$ /PRAK. La actividad quinasa de p38 $\alpha$  está determinada por su capacidad para fosforilar GST-MK2 o GST-PRAK. La activación de MK2 o PRAK por p38 $\alpha$  se cuantifica midiendo la fosforilación de un sustrato peptídico específico de MK2 marcado con fluorescencia, péptido Hsp27 (FITC-KKKALSRQLSVAA). La fosforilación del péptido Hsp27 se cuantifica utilizando el Caliper LabChip 3000. Las reacciones de quinasa se llevan a cabo en una placa de 384 pozos (Matrical, MP101-1-PP) en HEPES 20 mM pH 7.5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, Tween-20 al 0.0005%, BSA al 0.01%, DTT 1 mM y DMSO al 2%. La concentración de inhibidor varía entre 0.02-30.000 nM, mientras que el sustrato del péptido Hsp27 y MgATP se mantienen constantes a 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Se añade p38 $\alpha$  activado a una concentración final de 20 pM para reacciones con His6-MK2 1 nM no fosforilado en la reacción en cascada. Para la cascada de p38 $\alpha$ /PRAK, la GST-PRAK inactivada se mantiene constante a 1 nM mientras que la p38 $\alpha$  se agrega a una concentración final de 20 pM. Las reacciones de quinasa se incuban a temperatura ambiente y se inactivan después de 30 minutos mediante la adición de regulador de detención (HEPES 180 mM, EDTA 30 mM y Reactivo de recubrimiento-3 al 0.2%). En estas condiciones, aproximadamente el 20% del sustrato péptido Hsp27 está fosforilado. Las reacciones se inician mediante la adición de p38 $\alpha$  activado, excepto en los experimentos de preincubación, en los que las reacciones se inician mediante la adición de péptido Hsp27 y MgATP. La preincubación de p38 $\alpha$  con inhibidor o p38 $\alpha$  con His6-MK2 inactivada o GST-PRAK inactivada e inhibidor se realiza a concentraciones de ensayo finales 2X a temperatura ambiente 240 minutos antes de añadir ATP y péptido Hsp27 para iniciar la catálisis. La potencia inhibidora del compuesto p38 $\alpha$  se cuantifica a partir de los valores de  $\text{IC}_{50}$  de respuesta a la dosis o los valores de  $K_i$  de los ensayos en cascada de p38 $\alpha$ /MK2 mientras que la selectividad del sustrato se calcula como una relación de los valores de  $\text{IC}_{50}$  de p38 $\alpha$ /PRAK:p38 $\alpha$ /MK2. Se espera que los compuestos de especies de Fórmula (I), descritos anteriormente, evaluados en este ensayo, proporcionen un beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa p38, tales como enfermedades autoinmunes y linfoma.

Los compuestos se probaron de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente, produciendo los valores de  $\text{IC}_{50}$  descritos a continuación:

| Ejemplo | Estructura | Nombre                                                                                                                  | MW  | p38/MK2<br>$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) | p38/PRAK<br>$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |
|---------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 284     |            | 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona | 512 | 0.0064/<br>0.0073                             | 0.138/0.144                                    |

| Ejemplo | Estructura | Nombre                                                                                                                | MW  | p38/MK2<br>IC <sub>50</sub> (μM) | p38/PRAK<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|-----------------------------------|
| 285     |            | 2'-(2-(tert-butyl)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-<br>((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-<br>[1,4'-bipiridina]-2-ona | 510 | 0.018/<br>0.026                  | 0.121/0.210                       |

Regulación de citoquinas en monocitos humanos: Se ha demostrado que la ruta p38 es crítica para la biosíntesis de varias citoquinas proinflamatorias que incluyen TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. La evaluación de la potencia y eficacia de los inhibidores de p38 para bloquear la producción de citoquinas se lleva a cabo utilizando la línea celular humana U937. La línea celular premonocítica humana U937 se obtiene de la American Type Culture Collection (Rockville, MD). Estas células se diferencian en un fenotipo monocítico/macrófago como lo describe Burnette (Burnette et al, (2009). SD0006: a potent, selective and orally available inhibitor of p38 kinase, Pharmacology 84(1): 42-60). Se siembran células U937 diferenciadas en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos (200.000 células/pozo) en medio completo. Después de 24 horas, las células se pretratan durante 60 minutos en presencia o ausencia del compuesto y luego se estimulan con LPS (0.1 μg/ml) durante 4 horas. A continuación, se recogen los medios de cultivo para la determinación de los niveles de TNF $\alpha$ , IL-6 o IL-1 $\beta$  mediante ELISA. Las concentraciones de citoquinas se extrapolan de las curvas estándar de proteínas recombinantes utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros y resolviendo la IC<sub>50</sub> después de iterar hasta el mejor ajuste por mínimos cuadrados. Se espera que los compuestos de especies de Fórmula (I), descritos anteriormente, evaluados en este ensayo, proporcionen un beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa p38, tales como linfoma o inflamación.

Producción de prostaglandina inducida por IL1 $\beta$  en fibroblastos sinoviales de artritis reumatoide (RASf): Los fibroblastos sinoviales de artritis reumatoide (RASf) se derivan de la membrana sinovial inflamada de una paciente con AR que se estaba sometiendo a una artroplastia total de rodilla. El tejido sinovial se separa del cartílago adyacente y se dispersa en células individuales con collagenasa. Las celdas se expanden y almacenan. Las células RASf se cultivan adicionalmente como describe Burnette supra. Las células RASf se siembran en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos (5 x 10<sup>4</sup> células/pozo) en medio de crecimiento completo. Después de 24 horas, el medio se reemplaza con medio de crecimiento fresco que contiene 1% de FBS. Las células se tratan con concentraciones seriadas (30.000-0.01 nM) de compuesto o control de vehículo de dimetilsulfóxido (DMSO) durante 1 hora y luego se estimulan con Ing/ml IL-1 $\beta$  (R&D Systems, Minneapolis, MN) durante 18-20 horas a 37°C y se recogió el medio acondicionado. Los niveles de PGE2 en los medios de cultivo se cuantifican mediante ELISA (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI). Se espera que los compuestos de especies de Fórmula (I), descritos anteriormente, evaluados en este ensayo, proporcionen un beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa p38, tales como linfoma o artritis reumatoide.

Selectividad de sustrato en células HUVEC: Cuando se identifica un compuesto en la etapa de caracterización bioquímica con inhibición selectiva de p38/MK2, se coloca a continuación en un ensayo basado en células para verificar la viabilidad de traducción de enzima a célula. Estos ensayos utilizan células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) para demostrar la inhibición de la fosforilación de Hsp27 (un biomarcador de la activación de p38/MK2) mientras se ahorra la producción de factor tisular (TF), que está vinculado a otro sustrato corriente abajo de p38, MSK. En un formato de 96 pozos, las HUVEC adherentes (a 5 pases o menos) se tratan durante 1 hora con compuestos diluidos en serie, incluido un inhibidor de p38 no selectivo como referencia, o un vehículo para los controles. Para la fosforilación de Hsp27, las células se estimulan luego con 500 pg/ml de IL-1 $\beta$  durante 0.5 horas, se extrae el medio, se someten a lisis las células y se cuantifica la fosfo-Hsp27 en el lisado mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (Life Technologies, Carlsbad, CA). El procedimiento para la liberación de TF es un ensayo basado en ELISA similar (American Diagnostica, Stanford, CT), excepto que la estimulación de IL-1 $\beta$  prosigue durante 5 horas. La relación de IC<sub>50</sub> de inhibición de TF:IC<sub>50</sub> de inhibición de fosforilación de HSP27 se define como el índice de selectividad de sustrato en estas células. Se espera que los compuestos de especies de Fórmula (I), descritos anteriormente, evaluados en este ensayo, proporcionen un beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa p38, tales como linfoma y enfermedad autoinflamatoria.

Regulación del crecimiento de células B caninas: se ha demostrado que los inhibidores de p38 inhiben de forma única la proliferación y supervivencia de células B caninas. Este efecto selectivo sobre las células B caninas puede aprovecharse en el tratamiento terapéutico del linfoma de células B caninas, una enfermedad mortal que afecta a más de 40.000 animales de compañía en los Estados Unidos. La cuantificación del impacto de los inhibidores de p38 sobre el crecimiento de células B es un indicador celular de eficacia en el linfoma de células B. Se espera que los compuestos de especies de Fórmula (I), descritos anteriormente, evaluados en este ensayo, proporcionen un beneficio terapéutico

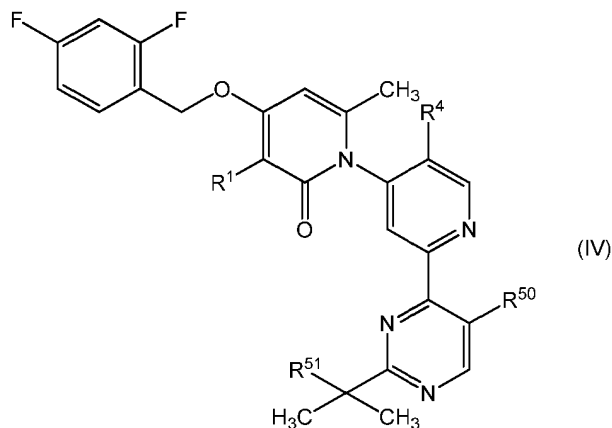
en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa p38, tales como linfoma. Estos ensayos utilizan bazos de perros beagle obtenidos con protocolos aprobados por el Saint Louis University Animal Care and Use Committee en colaboración con Seventh Wave Laboratories. Los leucocitos se aíslan de los esplenocitos mediante centrifugación a través de Histopaque 1077. Para evaluar el efecto sobre la proliferación, los leucocitos se cultivan luego durante 48 horas en placas de 96 pozos en presencia de vehículo o compuestos de prueba. Las células se estimulan con LPS para la estimulación de TLR4, mitógeno de células B de *Staphylococcus aureus* o mitógeno de células T concanavalina-A, luego se cuantifica la proliferación con un ELISA de incorporación de BRDU (Roche, Mannheim, Alemania). Para los experimentos de apoptosis, los leucocitos se colocan en placas de fondo en U de polipropileno de 96 pozos y se tratan con inhibidores de p38 MAPK o estaurosporina (como control positivo) durante hasta 24 horas en ausencia o presencia de actinomicina D o cicloheximida (si es necesario para aumentar la tasa de apoptosis). La apoptosis se determina usando el ensayo luminiscente Caspase-Glo 3/7 (Promega, Madison, WI). En ambos ensayos, los valores generados después de la incubación con concentraciones crecientes de los inhibidores se comparan con un control negativo sin inhibidores.

Producción de TNF $\alpha$  inducida por LPS en ratas: Las ratas se dejan en ayunas dieciocho horas antes de la dosificación oral y se les permite el libre acceso al agua durante todo el experimento. Cada grupo de tratamiento consta de cinco animales. Los compuestos se preparan como una suspensión en un vehículo que consiste en metilcelulosa al 0.5% (Sigma Aldrich, St. Louis, MO), Tween 20 al 0.025% (Sigma Aldrich). El compuesto o vehículo se administra por sonda oral en un volumen de 1 ml. Se utilizan dos grupos de vehículos por experimento para controlar la variabilidad intraexperimental. Se administra LPS (*E. coli* serotipo 0111:B4, Sigma Aldrich) cuatro horas después de la inyección intravenosa del compuesto a una dosis de 1 mg/kg en 0.5 ml de solución salina estéril (Baxter Healthcare, Deerfield, IL). La sangre se recoge en tubos separadores de suero mediante punción cardíaca noventa minutos después de la inyección de LPS, un punto de tiempo correspondiente a la producción máxima de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Después de la coagulación, se extrae el suero y se almacena a -20°C y se cuantifican los niveles de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  mediante ELISA (Burnette supra). Se espera que los compuestos de especies de Fórmula (I), descritos anteriormente, evaluados en este ensayo, proporcionen un beneficio terapéutico en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa p38, tales como linfoma o inflamación.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la(s) realización(es) de ejemplo(es) de la misma, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/dicha" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. Aunque esta invención se ha descrito con respecto a realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no deben interpretarse como limitaciones.

## REIVINDICACIONES

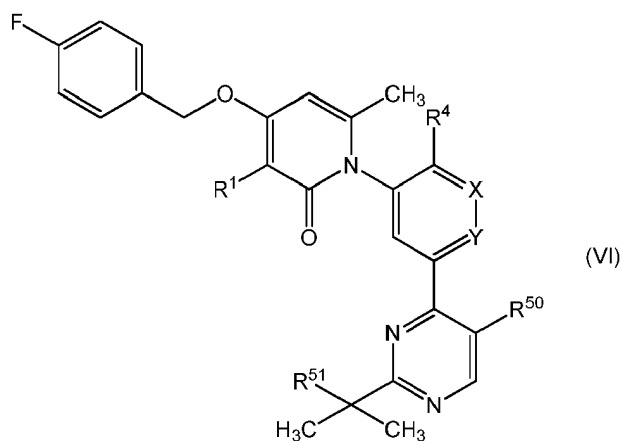
1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IV):



en donde:

- 5      $R^1$  es metilo, bromo o cloro;  
        $R^4$  es -H, cloro o metilo;  
        $R^{50}$  es -H o metilo; y  
        $R^{51}$  es -H, metilo o hidroxilo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 10    3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
       3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 15    3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 20    2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 25    2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
       3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
       4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;

- 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 10 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 15 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 20 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 25 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 30 5'-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 35 3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((2,4-difluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
3. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (VI):

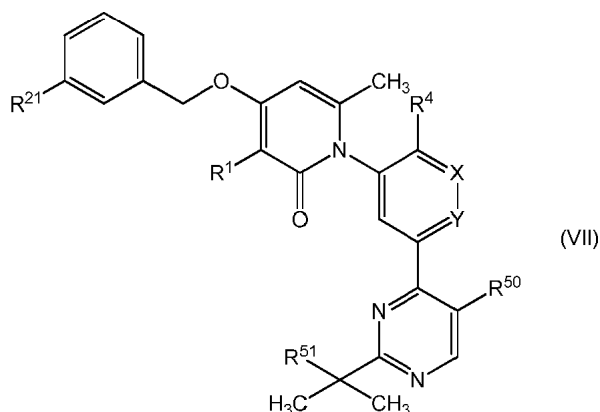


en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

- 5  $R^1$  es metilo, bromo o cloro;
- $R^4$  es -H, cloro o metilo;
- $R^{50}$  es -H o metilo; y
- $R^{51}$  es -H, metilo o hidroxilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 15 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 20 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 25 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((4-fluorobencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;

- 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5'-(4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 10 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5'-(4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 15 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 20 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5'-(4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 25 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-5'-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 30 3,5'-dicloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 5'-(4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-bromo-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;
- 3-cloro-4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y
- 35 4-((4-fluorobencil)oxi)-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.
5. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (VII):



en donde:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N, con la condición de que cuando X es CH, Y es N, y cuando X es N, Y es CH;

- 5      $R^1$  es metilo, bromo o cloro;  
 $R^4$  es -H, cloro o metilo;  
 $R^{21}$  es metilo o metoxi;  
 $R^{50}$  es -H o metilo; y  
 $R^{51}$  es -H, metilo o hidroxilo.
- 10    6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste en:  
3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 15    2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 20    3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;
- 25    2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;

- 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 10 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 15 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 20 2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 25 3-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-5',6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5',6-trimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 30 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 35 3-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-6-metil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-3,6-dimetil-4-((3-metilbencil)oxi)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;

- 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 5 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 10 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3,5'-dicloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-5'-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 15 3-bromo-2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-3-cloro-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 2'-(2-(tert-butil)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 20 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 25 3-cloro-2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-isopropilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5',6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 30 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 35 2'-(2-isopropil-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-(2-idroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;

- 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5,6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridina]-2-ona;  
 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-5',6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 10 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,5,6-trimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-bromo-5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3,5'-dicloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 5'-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 15 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona;  
 3-cloro-2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-6-metil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona; y  
 2'-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metilpirimidin-4-il)-4-((3-metoxibencil)oxi)-3,6-dimetil-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Un compuesto de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un sujeto para una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios crónicos, trastornos inflamatorios agudos, trastornos autoinflamatorios, dolor, aterosclerosis, diabetes, enfermedades fibróticas, trastornos metabólicos, cáncer, neoplasias, leucemias y linfomas.
- 25 9. Un compuesto de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un sujeto para una afección seleccionada del grupo que consiste en colitis, esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, artritis psoriásica, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética, enfermedad de Still, esclerosis múltiple, vasculitis, sarcoidosis, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, síndromes hemolíticos autoinmunes, hepatitis autoinmune, neuropatía autoinmune, insuficiencia autoinmune ovárica, orquitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, enfermedad autoinmune asociada a implantes de silicona, síndrome de Sjogren, fiebre mediterránea familiar, lupus eritematoso sistémico, síndromes de vasculitis, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener, vitiligo, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunes, autoinmunidad inducida por fármacos, tiroiditis de Hashimoto, hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, autoinmunidad inducida por metales, miastenia gravis, pénfigo, sordera autoinmune, enfermedad de Meniere, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndromes autoinmunes relacionados con HW y enfermedad de Gullain-Barré; Ejemplos de afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, choque tóxico inducido por exotoxina, sepsis por gramnegativos, síndrome de choque tóxico, glomerulonefritis, peritonitis, cistitis intersticial, psoriasis, dermatitis atópica, inflamaciones inducidas por hiperoxia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), vasculitis, reacción de injerto contra huésped (es decir, enfermedad de injerto contra huésped), rechazo de aloinjerto, rechazo agudo de aloinjerto, rechazo crónico de aloinjerto, rechazo temprano de trasplante (por ejemplo, rechazo agudo de aloinjerto), lesión por reperfusión, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, fibromialgia, pancreatitis, infecciones crónicas, meningitis, encefalitis, miocarditis, gingivitis, trauma posquirúrgico, lesión tisular, lesión cerebral traumática, hepatitis, enterocolitis, sinusitis, uveítis, inflamación ocular, neuritis óptica, úlceras gástricas, esofagitis, peritonitis, periodontitis, dermatomiositis, gastritis, miositis, polimialgia, neumonía y bronquitis.
- 50 Enfermedades fibróticas; trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a obesidad, resistencia a los esteroides, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, neoplasia, angiogénesis, mieloma múltiple, leucemia,

- 5 linfoma de células B, linfoma de células T, tumores de mastocitos, linfoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer del hueso, boca/faringe, esófago, laringe, estómago, intestino, colon, recto, pulmón, hígado, páncreas, nervio, cerebro, cabeza y cuello, garganta, ovario, útero, próstata, testículo, vejiga, riñón, mama pulmón de células no pequeñas carcinoma, melanoma, cáncer de piel, teratoma, rabdomiosarcoma, glioma, trastornos metastásicos y óseos, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, reestenosis de una arteria coronaria aterosclerótica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, vasculopatía por aloinjerto cardíaco, accidente cerebrovascular, trastornos del sistema nervioso central con un componente inflamatorio o apoptótico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, isquemia neuronal y neuropatía periférica.