

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 099**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012** **E 18200713 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.06.2021** **EP 3486234**

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

30 Prioridad:

13.04.2011 US 201161474821 P
21.06.2011 US 201161499595 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.12.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 886 099 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo

Antecedentes de la invención

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

La colección orquestada de sistemas bioquímicos detrás de la regulación transcripcional debe controlarse estrictamente para que el crecimiento y la diferenciación celular se desarrollen de manera óptima. Los estados de enfermedad se producen cuando estos controles se alteran por la expresión y/o actividad aberrante de las enzimas responsables de la modificación del ADN y las histonas. En los cánceres humanos, por ejemplo, existe un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la actividad enzimática epigenética desregulada contribuye a la proliferación celular descontrolada asociada con el cáncer, así como a otros fenotipos relevantes para el cáncer, como una mayor migración e invasión celular. Más allá del cáncer, existe una creciente evidencia del papel de las enzimas epigenéticas en una serie de otras enfermedades humanas, incluidas las enfermedades metabólicas (como la diabetes), las enfermedades inflamatorias (como la enfermedad de Crohn), las enfermedades neurodegenerativas (como la enfermedad de Alzheimer) y las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, modular selectivamente la acción aberrante de las enzimas epigenéticas puede ser prometedora para el tratamiento de una variedad de enfermedades.

Se sabe que las proteínas del grupo Polycomb (PcG) y del grupo trithorax (trxG) son parte del sistema de memoria celular. Véase, por ejemplo, Francis et al. (2001) *Nat Rev Mol Cell Biol* 2: 409-21 and Simon et al. (2002) *Curr Opin Genet Dev* 12: 210-8. En general, las proteínas PcG son represores de la transcripción que mantienen el "estado desactivado" y las proteínas trxG son activadores de la transcripción que mantienen el "estado activado". Debido a que los miembros de las proteínas PcG y trxG contienen actividad intrínseca de histona metiltransferasa (HMTasa), las proteínas PcG y trxG pueden participar en la memoria celular a través de la metilación de las histonas centrales. Véase, por ejemplo, Beisel et al. (2002) *Nature* 419: 857-62; Cao et al. (2002) *Science* 298: 1039-43; Czermin et al. (2002) *Cell* 111: 185-96; Kuzmichev et al. (2002) *Genes Dev* 16: 2893-905; Milne et al. (2002) *Mol Cell* 10: 1107-17; Muller et al. (2002) *Cell* 111: 197-208; y Nakamura et al. (2002) *Mol Cell* 10: 1119-28.

Los estudios bioquímicos y genéticos han proporcionado evidencia de que las proteínas PcG de *Drosophila* funcionan en al menos dos complejos de proteínas distintos, el complejo represivo Polycomb 1 (PRC1) y el complejo ESC-E (Z) (también conocido como complejo represivo Polycomb 2 (PRC2)). Otte et al. (2003) *Curr Opin Genet Dev* 13: 448-54. Los estudios en *Drosophila* han demostrado que los complejos ESC-E(Z)/EED-EZH2 (es decir, PRC2) tienen actividad intrínseca de histona metiltransferasa. Aunque las composiciones de los complejos aislados por diferentes grupos son ligeramente diferentes, generalmente contienen EED, EZH2, SUZ12 y RbAp48 u homólogos de *Drosophila* de los mismos. Sin embargo, un complejo reconstituido que comprende solo EED, EZH2 y SUZ12 retiene la actividad de la histona metiltransferasa para la lisina 27 de la histona H3. Patente de los Estados Unidos 7.563.589.

De las diversas proteínas que forman los complejos PRC2, EZH2 (potenciador de Zeste Homolog 2) es la subunidad catalítica. El sitio catalítico de EZH2 a su vez está presente dentro de un dominio SET, un motivo de secuencia altamente conservado (llamado así por Su(var)3-9, Enhancer of Zeste, Trithorax) que se encuentra en varias proteínas asociadas a la cromatina, incluidos miembros tanto del grupo Trithorax como del grupo Polycomb. El dominio SET es característico de todas las histonas lisina metiltransferasas conocidas excepto la metiltransferasa H3-K79 DOT1.

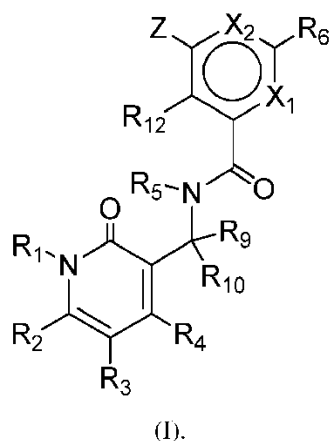
Además del silenciamiento del gen Hox, se ha demostrado que la metilación de histona H3-K27 mediada por PRC2 participa en la inactivación de X. Plath et al. (2003) *Science* 300: 131-5; Silva et al. (2003) *Dev Cell* 4: 481-95. El reclutamiento del complejo PRC2 a Xi y la posterior trimetilación de la histona H3-K27 se produce durante la etapa de iniciación de la inactivación de X y depende del ARN de Xist. Además, se encontró que EZH2 y su actividad de metiltransferasa de histona H3-K27 asociada marcan diferencialmente las células del epiblasto pluripotente y el trofotodermo diferenciado, y son consistentes con el papel de EZH2 en el mantenimiento de los patrones de modificación epigenética de las células epiblasto pluripotentes, eliminación de EZH2 mediada por Cre da como resultado la pérdida de metilación de la histona H3-K27 en las células. Erhardt et al. (2003) *Development* 130: 4235-48). Además, los estudios en tejidos y líneas celulares de cáncer de próstata y de mama han revelado una fuerte correlación entre los niveles de EZH2 y SUZ12 y la capacidad de invasión de estos cánceres, lo que indica que la disfunción del complejo PRC2 puede contribuir al cáncer. Bracken et al. (2003) *EMBO J* 22: 5323-35; Kirmizis et al. (2003) *Mol Cancer Ther* 2: 113-21; Kleer et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11606-11; Varambally et al. (2002) *Nature* 419: 624-9.

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

Resumen de la invención

La presente invención se define mediante las reivindicaciones.

En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de benceno sustituido con arilo o heteroarilo de Fórmula (I) siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.



En esta fórmula,

X₁ es N o CR₁₁;

X₂ es N o CR₁₃;

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

cada uno de R₁, R₅, R₉ y R₁₀, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

cada uno de R₂, R₃ y R₄, independientemente, es -Q₁-T₁, en el cual Q₁ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano o R_{S1}, en el cual R_{S1} es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R_{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halo, hidroxilo, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R₆ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂, donde Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆ y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a, -S(O)₂NR_aR_b o R_{S2}, en el que cada uno de R_a, R_b y R_c, independientemente es H o R_{S3}, A⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de R_{S2} y R_{S3}, independientemente, es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b es opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃, en el cual Q₃ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₃ se selecciona del grupo que consiste en halo,

ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OR_d, COOR_d, -S(O)₂R_d, -NR_dR_e y -C(O)NR_dR_e, siendo cada uno de R_d y R_e independientemente H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o cualquiera de los dos vecinos -Q₂-T₂, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-

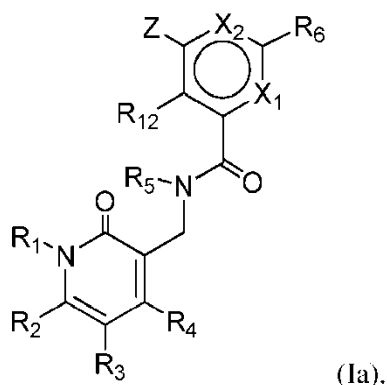
alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

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

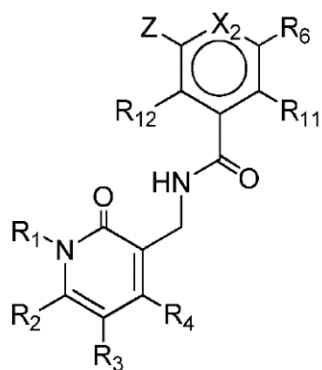
cada uno de R₈, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S6}, OR_{S6} o COOR_{S6}, en el cual R_{S6} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquilamino C₁-C₆ o di-alquilamino C₁-C₆, y R_{S6}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

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

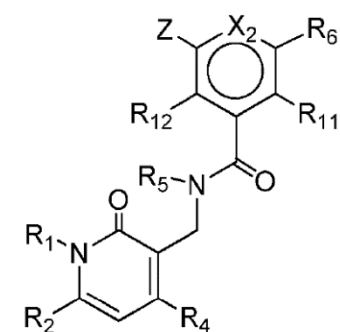
Un subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (Ia):



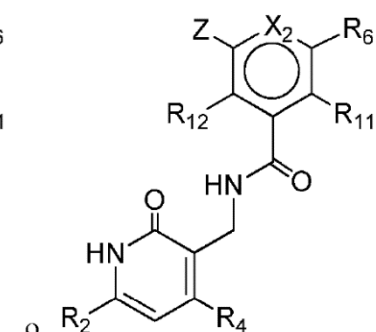
Otro subconjunto de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (Ib), (Ic) o (Id):



(Ib)

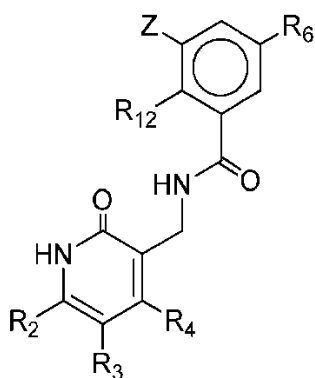


(Ic)

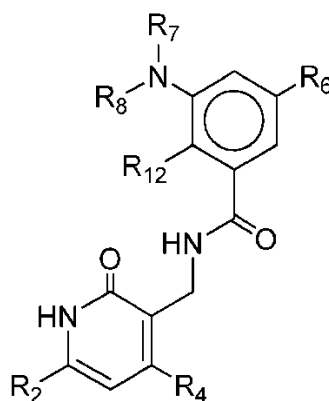


(Id)

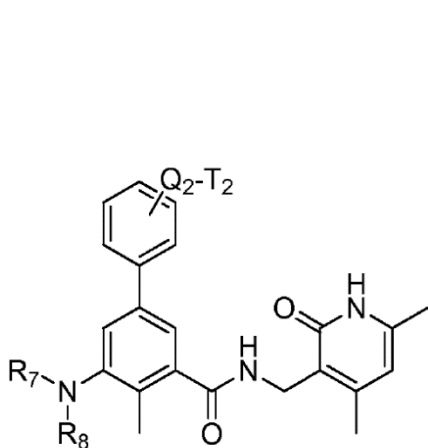
Otro subconjunto más de los compuestos de fórmula (I) incluye los de fórmula (Ie), (Ig), (II) o (IIa):



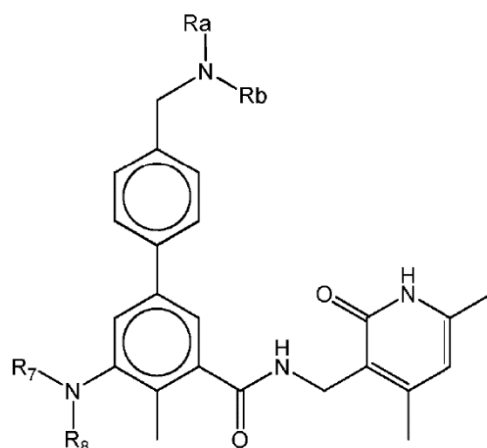
(Ie),



(Ig),



(II), o



(IIa).

- 5 Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ig), (II) o (IIa) pueden incluir una o más de las siguientes características:

X_1 es CR_{11} y X_2 es CR_{13} .

X_1 es CR_{11} y X_2 es N.

X_1 es N y X_2 es CR_{13} .

- 10 X_1 es N y X_2 es N.

Z es NR_7R_8 .

Z es CR₇R₈R₁₄.

Z es OR₇.

Z es S(O)_nR₇, en el que n es 0, 1 o 2.

R₆ es arilo C₆-C₁₀ no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido.

5 R₆ es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más -Q₂-T₂ o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

R₆ es fenilo sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

R₆ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

10 R₆ es quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

T₂ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a, o -S(O)₂NR_aR_b.

15 T₂ es -NR_aR_b, en el que cada uno de R_a y R_b, independientemente es H o alquilo C₁-C₆, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, el alquilo C₁-C₆ y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (por ejemplo, 4 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos con uno o más -Q₃-T₃.

Q₂ es un enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

Q₂ es un enlace o enlazador de metilo o etilo y T₂ es H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, o -S(O)₂NR_aR_b.

R₇ no es H.

20 R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (por ejemplo, 4 a 7 miembros), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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

25 T₅ es H, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (por ejemplo, 4 a 7 miembros).

Q₅ es un enlace y T₅ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (por ejemplo, 4 a 7 miembros).

Q₅ es CO, S(O)₂ o NHC(O); y T₅ es alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros (por ejemplo, 4 a 7 miembros).

30 Q₅ es un enlazador alquilo C₁-C₃ y T₅ es H o arilo C₆-C₁₀.

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

R₁₁ es H.

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

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

35 R₇ es isopropilo.

Cada uno de R₂ y R₄ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀.

Cada uno de R₂ y R₄ es metilo.

R₁ es H.

40 R₁₂ es H, metilo, etilo, etenilo o halo.

R₁₂ es metilo.

R₁₂ es etilo.

R₁₂ es etenilo.

R₈ es H, metilo o etilo.

R₈ es metilo.

5 R₈ es etilo.

R₈ es 4 a 7-heterocicloalquilo, por ejemplo, tetrahidropirano.

Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄ donde R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo seleccionado del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y ciclohexenilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₆-T₆.

10 R₁₃ es H o metilo.

R₁₃ es H.

R₃ es H.

A⁻ es Br o Cl⁻.

15 La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos seleccionados de los de cualquier fórmula descrita en el presente documento.

Otro aspecto de esta invención incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos seleccionados de los de cualquier Fórmula descrita en este documento para su uso en un método de tratamiento o prevención del cáncer.

20 A menos que se indique lo contrario, cualquier descripción de un método de tratamiento incluye usos de los compuestos para proporcionar tal tratamiento o profilaxis como se describe en la especificación, así como usos de los compuestos para preparar un medicamento para tratar o prevenir tal condición. El tratamiento incluye el tratamiento de animales humanos o no humanos, incluidos roedores y otros modelos de enfermedades.

25 Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer con metilación aberrante de H3-K27 una cantidad efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, en las que el compuesto o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando así el cáncer. Ejemplos de metilación aberrante de H3-K27 pueden incluir un aumento global y/o una distribución alterada de la di o trimetilación de H3-K27 dentro de la cromatina de la célula cancerosa.

30 Por ejemplo, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres que sobreexpresan EZH2 u otras subunidades de PRC2, contienen mutaciones de pérdida de función en desmetilasas H3-K27 como UTX, o sobreexpresan proteínas accesorias como PHF19/PCL3 capaces de aumento o localización errónea de la actividad de EZH2 (véanse las referencias en Sneeringer et al. Proc Natl Acad Sci USA 107(49): 20980-5, 2010).

35 Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que sobreexpresa EZH2 una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, en las que el compuesto o los compuestos inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, tratando así el cáncer.

40 Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer con una mutación de pérdida de función en la desmetilasa UTX H3-K27 una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquier fórmula descrita en este documento, en la que el (los) compuesto(s) inhibe la actividad de la histona metiltransferasa de EZH2, por lo que trata el cáncer.

Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que sobreexpresa un componente o componentes accesorios del PRC2, como PHF19/PCL3, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquier fórmula descrita en este documento, en el que el (los) compuesto(s) inhibe la actividad de la histona metiltransferasa de EZH2, tratando así el cáncer.

45 En otro aspecto más, los compuestos de esta invención se usan en un método para modular la actividad del EZH2 de tipo salvaje, la subunidad catalítica del complejo PRC2 que cataliza la mono- a trimetilación de lisina 27 en histona H3 (H3-K27). Por ejemplo, los compuestos se pueden usar en un método para inhibir la actividad de EZH2 en una célula. Este método puede realizarse *in vitro* o *in vivo*.

50 En otro aspecto más, los compuestos pueden usarse en un método para inhibir en un sujeto la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno

o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento para inhibir la actividad histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo así la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado en el sujeto.

Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquier fórmula descrita en este documento, en la que el compuesto o los compuestos inhiben la actividad de la histona metiltransferasa de EZH2, tratando así el cáncer.

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

La afección precancerosa son los síndromes mielodisplásicos (MDS, antes conocido como preleucemia).

Por ejemplo, el cáncer es un cáncer hematológico.

Por ejemplo, el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que tiene un cáncer que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, en el que el compuesto o los compuestos inhiben selectivamente la actividad de la histona metiltransferasa del mutante Y641 de EZH2, tratando así el cáncer.

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

En otro aspecto más, los compuestos se pueden usar en un método para modular la actividad de la histona metiltransferasa EZH2 de tipo salvaje y mutante, la subunidad catalítica del complejo PRC2 que cataliza la mono- a trimetilación de lisina 27 sobre la histona H3 (H3-K27). Por ejemplo, los compuestos pueden usarse en un método para inhibir la actividad de ciertas formas mutantes de EZH2 en una célula. Las formas mutantes de EZH2 incluyen una sustitución de otro residuo de aminoácido por tirosina 641 (Y641, también Tyr641) de EZH2 de tipo salvaje. El método incluye poner en contacto la celda con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento. Este método puede realizarse *in vitro* o *in vivo*.

En otro aspecto más, los compuestos pueden usarse en un método para inhibir en un sujeto la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado. El método comprende administrar a un sujeto que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento para inhibir la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo así la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado en el sujeto. Por ejemplo, la actividad de la histona metiltransferasa inhibida es la del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, el compuesto de esta invención inhibe selectivamente la actividad de la histona metiltransferasa del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, el mutante Y641 de EZH2 se selecciona del grupo que consiste en Y641C, Y641F, Y641H, Y641N e Y641S.

El método para inhibir en un sujeto la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado también puede comprender realizar un ensayo para detectar un mutante Y641 de EZH2 en una muestra de un sujeto antes de administrar al sujeto que expresa un mutante Y641 de EZH2 una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento. Por ejemplo, realizar el ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye resecuenciación del genoma completo o resecuenciación de la región diana que detecta un ácido nucleico que codifica el mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, realizar el ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye poner en contacto la muestra con un anticuerpo que se une específicamente a un polipéptido o fragmento del mismo característico del mutante Y641 de EZH2. Por ejemplo, realizar el ensayo para detectar el mutante Y641 de EZH2 incluye poner en contacto la muestra en condiciones muy estrictas con una sonda de ácido nucleico que hibrida con un ácido nucleico que codifica un polipéptido o fragmento del mismo característico del mutante Y641 de EZH2.

Además, los compuestos también se pueden usar en un método para identificar un inhibidor de un mutante Y641 de EZH2. El método comprende las etapas de combinar un mutante Y641 aislado de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupo metilo y un compuesto de prueba, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 no metilado, H3-K27 monometilado, H3-K27 dimetilado y cualquier combinación de los mismos; y realizar un ensayo para detectar la metilación de H3-K27 (por ejemplo, formación de H3-K27 trimetilado) en el sustrato de histona, identificando así el compuesto de prueba como un inhibidor del mutante Y641 de EZH2 cuando la metilación de H3-K27 (por ejemplo, formación de H3-K27 trimetilado) en presencia del compuesto de prueba es menor que la metilación de H3-K27 (por ejemplo, formación de H3-K27 trimetilado) en ausencia del compuesto de prueba.

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

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

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

También los compuestos pueden usarse en un método para identificar un inhibidor selectivo de un mutante Y641 de EZH2. El método comprende las etapas de combinar un mutante Y641 aislado de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupo metilo y un compuesto de prueba, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilado, H3-K27 dimetilado, y una combinación de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado, formando así una mezcla de prueba; combinar un EZH2 de tipo salvaje aislado con un sustrato de histona, un donante de grupo metilo y un compuesto de prueba, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilado, H3-K27 dimetilado y una combinación de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado, formando así una mezcla de control; realizar un ensayo para detectar la trimetilación del sustrato de histona en cada una de las mezclas de prueba y la mezcla de control; calcular la relación de (a) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 y el compuesto de prueba (M+) a (b) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 sin el compuesto de prueba (M-); calcular la relación de (c) trimetilación con EZH2 de tipo salvaje y el compuesto de prueba (WT+) a (d) trimetilación con EZH2 de tipo salvaje sin el compuesto de prueba (WT-); comparar la relación (a)/(b) con la relación (c)/(d); e identificar el compuesto de prueba como un inhibidor selectivo del mutante Y641 de EZH2 cuando la relación (a)/(b) es menor que la relación (c)/(d).

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

Otro aspecto más de la invención son los compuestos para su uso en un método de inhibición de la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado. El método comprende la etapa de poner en contacto un mutante Y641 de EZH2 con un sustrato de histona que comprende H3-K27 y una cantidad efectiva de un compuesto de la presente divulgación, en el que el compuesto inhibe la actividad de histona metiltransferasa de EZH2, inhibiendo así la conversión de H3-K27 en H3-K27 trimetilado.

Además, los compuestos o métodos descritos en el presente documento pueden usarse para investigación (por ejemplo, estudiar enzimas epigenéticas) y otros fines no terapéuticos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

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

Breves descripciones de las figuras

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

La Figura 1 (B) es una gráfica idealizada de \ln (recuento de células) en función del tiempo para los datos del panel (A).

La Figura 2 es un gráfico que muestra las curvas de crecimiento de células bifásicas en presencia de un compuesto antiproliferativo para el que existe un retraso antes de que se produzca el impacto del compuesto sobre el crecimiento celular. El compuesto comienza a afectar el crecimiento celular en el momento marcado como "inicio del impacto". Los círculos sólidos representan datos idealizados para la muestra de control del vehículo (o disolvente) que no se trata con el compuesto. Los otros símbolos representan curvas de crecimiento bifásico para células tratadas con diferentes concentraciones de compuesto (es decir, fármaco).

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

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

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

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

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

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

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

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

La Figura 11 es un diagrama que muestra el efecto del Compuesto 44 sobre el peso corporal del ratón. Los datos representan la media \pm DE (n=9). Las dosis que dieron lugar a mortalidad no se representan gráficamente.

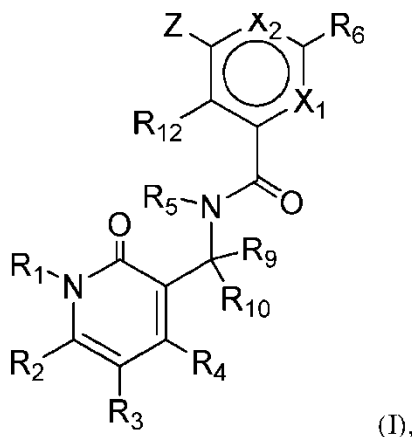
- 15 La Figura 12 es un diagrama que muestra los efectos antitumorales del Compuesto 44 administrado por vía oral contra un xenoinjerto KARPAS-422 de linfoma difuso de células B grandes en ratones. Los datos representan la media \pm DE (n=9). * P < 0.05 frente al control del vehículo el día 29 (ANOVA de medidas repetidas seguido de una prueba de comparación múltiple tipo Dunnett). Las dosis que dieron lugar a mortalidad no se representan gráficamente.

Descripción detallada de la invención

- 20 La presente invención proporciona nuevos compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.

1. Compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo

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



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular. En esta fórmula:

X₁ es N o CR₁₁;

X₂ es N o CR₁₃;

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

- 30 cada uno de R₁, R₅, R₉ y R₁₀, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

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

5 o 6 miembros, y R_{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halo, hidroxilo, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

- 5 R_6 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, en el cual Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 y T_2 es H, halo, ciano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$ o R_{S2} , en el que cada uno de R_a , R_b y R_c , independientemente es H o R_{S3} , A^- es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de R_{S2} y R_{S3} , independientemente, es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, o R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2} , R_{S3} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b es opcionalmente sustituido con uno o más uno o más $-Q_3-T_3$, en el cual Q_3 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_3 se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$ y $-C(O)NR_dR_e$, siendo cada R_d y R_e independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o $-Q_3-T_3$ es oxo; o cualquiera de los dos vecinos $-Q_2-T_2$, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros; R_7 es $-Q_4-T_4$, en el cual Q_4 es un enlace, enlazador alquilo C_1-C_4 o enlazador alqueno C_2-C_4 , cada enlazador opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_4 es H, halo, ciano, NR_fR_g , $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$ o R_{S4} , en el que cada uno de R_f y R_g , independientemente es H o R_{S5} , cada uno de R_{S4} y R_{S5} , independientemente es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y cada uno de R_{S4} y R_{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$, donde Q_5 es un enlace, C(O), C(O)NR_k, NR_kC(O), S(O)₂, o enlazador de alquilo C_1-C_3 , R_k es H o alquilo C_1-C_6 , y T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o S(O)_qR_q en el cual Q es 0, 1, o 2 y R_q es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y T_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros excepto cuando T_5 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_5-T_5$ es oxo;
- 35 cada uno de R_8 , R_{11} , R_{12} y R_{13} , independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S6} , OR_{S6} o $COOR_{S6}$, en el cual R_{S6} es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquilamino C_1-C_6 o di-alquilamino C_1-C_6 , y R_{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 y di-alquilamino C_1-C_6 ; o R_7 y R_8 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R_7 y R_8 , junto con el átomo de C al que están unidos, forman cicloalquilo C_3-C_8 o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C_3-C_8 formado por R_7 y R_8 está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$, donde Q_6 es un enlace, C(O), C(O)NR_m, NR_mC(O), S(O)₂, o un enlazador alquilo C_1-C_3 , R_m es H o alquilo C_1-C_6 , y T_6 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, o S(O)_pR_p en el que p es 0, 1 o 2 y R_p es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y T_6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros excepto cuando T_6 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_6-T_6$ es oxo; y R_{14} está ausente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

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

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

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

Por ejemplo, X_1 es N y X_2 es N.

Por ejemplo, Z es NR_7R_8 .

Por ejemplo, Z es CR₇R₈R₁₄.

Por ejemplo, Z es OR₇.

Por ejemplo, Z es S(O)_nR₇, en el que n es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, Z es SR₇.

- 5 Por ejemplo, R₆ es arilo C₆-C₁₀ no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido.

Por ejemplo, R₆ es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más -Q₂-T₂ o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

Por ejemplo, R₆ es fenilo sin sustituir.

Por ejemplo, R₆ es fenilo sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

- 10 Por ejemplo, R₆ es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

Por ejemplo, R₆ es piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

Por ejemplo, Q₂ es un enlace.

- 15 Por ejemplo, Q₂ es un enlazador alquilo C₁-C₃ no sustituido.

Por ejemplo, T₂ es alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

Por ejemplo, T₂ es un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal sustituido o no sustituido o alquilo C₃-C₆ ramificado, que incluye, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, T₂ es fenilo.

- 20 Por ejemplo, T₂ es halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo).

Por ejemplo, T₂ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahydroiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopyrano, morfolino, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano y similares) opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

- 25 Por ejemplo, T₂ es -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -NR_bC(O)OR_a, -S(O)₂R_a o -S(O)₂NR_aR_b.

- 30 Por ejemplo, T₂ es -NR_aR_b o -C(O)NR_aR_b, en el que cada uno de R_a y R_b, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, el anillo alquilo C₁-C₆ y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más -Q₃-T₃.

Por ejemplo, Q₂ es un enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo o hidroxilo.

Por ejemplo, Q₂ es un enlace o enlazador de metilo y T₂ es H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻ o -S(O)₂NR_aR_b.

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

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

- 40 Por ejemplo, R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomos adicionales al átomo de N (por ejemplo, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, morfolino, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, y similares) y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

Por ejemplo, -Q₃-T₃ es oxo.

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

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

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

Por ejemplo, uno de R_d y R_e es H.

Por ejemplo, R₇ no es H.

Por ejemplo, R₇ es -C(O)R_f.

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

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

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

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

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

10 Por ejemplo, R₇ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, oxetano, tetrahydro, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridino, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopyrano y morfolino, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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

15 Por ejemplo, R₇ es isopropilo.

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

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

20 Por ejemplo, R₇ es pirrolidino, piperidino, tetrahydro, tetrahydro-2H-tiopyrano, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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

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

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

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

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

Por ejemplo, -Q₅-T₅ es oxo.

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

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, R₁₁ es H.

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

Por ejemplo, cada uno de R_2 y R_4 es, independientemente, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con alcoxilo C_1-C_6 .

Por ejemplo, cada uno de R_2 y R_4 es metilo.

Por ejemplo, R_1 es H.

Por ejemplo, R_{12} es H, metilo, etilo, etenilo o halo.

5 Por ejemplo, R_{12} es metilo.

Por ejemplo, R_{12} es etilo.

Por ejemplo, R_{12} es etenilo.

Por ejemplo, R_8 es H, metilo, etilo o etenilo.

Por ejemplo, R_8 es metilo.

10 Por ejemplo, R_8 es etilo.

Por ejemplo, R_8 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tioperano, morfolino, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano y similares).

15 Por ejemplo, R_8 es tetrahidropirano.

Por ejemplo, R_8 es tetrahidropirano.

Por ejemplo, R_9 es tetrahidropirano y R_7 es $-Q_4-T_4$, en el cual Q_4 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_4 y T_4 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

20 Por ejemplo, Z es NR_7R_8 o $CR_7R_8R_{14}$ donde R_7 y R_9 , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos (por ejemplo, azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofurano, piperidino, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazino, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tioperano y morfolino, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, y similares) o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_6-T_6$.

25 Por ejemplo, el anillo formado por R_7 y R_8 se selecciona del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano y ciclohexeno, cada uno opcionalmente sustituido con uno $-Q_6-T_6$.

Por ejemplo, $-Q_6-T_6$ es oxo.

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

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

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

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

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

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

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

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

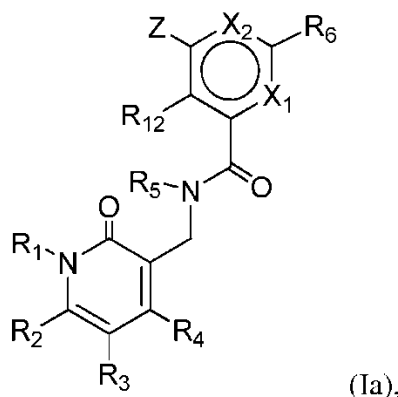
Por ejemplo, R_{13} es H.

Por ejemplo, R_3 es H.

Por ejemplo, A^- es Br^- o Cl^- .

Por ejemplo, cada uno de R_5 , R_9 y R_{10} es H.

La presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (Ia)



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X₁ es N o CR₁₁;

5 X₂ es N o CR₁₃;

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

cada uno de R₁ y R₅, independientemente, es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

cada uno de R₂, R₃ y R₄, independientemente, es -Q₁-T₁, en el cual Q₁ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, y T₁ es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano o R_{S1}, en el cual R_{S1} es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, C(O)O-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y R_{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halo, hidroxilo, oxo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

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

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

y T₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros excepto cuando T₅ es H, halo, hidroxilo o ciano; o -Q₅-T₅ es oxo;

- 5 cada uno de R₈, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, independientemente, es H, halo, hidroxilo, COOH, ciano, R_{S6}, OR_{S6} o COOR_{S6}, en el cual R_{S6} es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquilamino C₁-C₆ o di-alquilamino C₁-C₆, y R_{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆ y di-alquilamino C₁-C₆; o R₇ y R₈, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales, o R₇ y R₈, junto con el átomo de C al que están unidos, forman cicloalquilo C₃-C₈ o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, y cada uno de los anillos heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C₃-C₈ formado por R₇ y R₈ está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆, donde Q₆ es un enlace, C(O), C(O)NR_m, NR_mC(O), S(O)₂, o un enlazador alquilo C₁-C₃, R_m es H o alquilo C₁-C₆, y T₆ es H, halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o S(O)_pR_p en el que p es 0, 1 o 2 y R_p es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y T₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros excepto cuando T₆ es H, halo, hidroxilo o ciano; o -Q₆-T₆ es oxo; y R₁₄ está ausente, H o alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

25 Por ejemplo, X₂ es CR₁₃.

Por ejemplo, X₂ es N.

Por ejemplo, Z es NR₇R₈.

Por ejemplo, Z es CR₇R₈R₁₄.

Por ejemplo, Z es OR₇.

30 Por ejemplo, Z es S(O)_nR₇, en el que n es 0, 1 o 2.

Por ejemplo, Z es SR₇.

Por ejemplo, R₆ es arilo C₆-C₁₀ no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido.

Por ejemplo, R₆ es arilo C₆-C₁₀ sustituido con uno o más -Q₂-T₂ o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

35 Por ejemplo, R₆ es fenilo sin sustituir.

Por ejemplo, R₆ es fenilo sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

Por ejemplo, R₆ es heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

40 Por ejemplo, R₆ es piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más -Q₂-T₂.

Por ejemplo, Q₂ es un enlace.

Por ejemplo, Q₂ es un enlazador alquilo C₁-C₃ no sustituido.

Por ejemplo, T₂ es alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₃-T₃.

45 Por ejemplo, T₂ es un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal sustituido no sustituido o alquilo C₃-C₆ ramificado, que incluye, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Por ejemplo, T₂ es fenilo.

Por ejemplo, T₂ es halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo).

Por ejemplo, T₂ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, oxetano, tetrahydro, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, triazolidino, tetrahydrofuranilo, piperidino, 1,2,3,6-

tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopirano, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 Por ejemplo, uno de R_d y es H.

Por ejemplo, R_7 no es H.

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

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

Por ejemplo, R_7 es arilo C_6-C_{10} sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

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

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

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

35 Por ejemplo, R_7 es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopirano y morfolinilo, y similares) opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$.

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

Por ejemplo, R_7 es isopropilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Por ejemplo, -Q₅-T₅ es oxo.

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

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, R₁₁ es H.

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

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

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

Por ejemplo, R₁ es H.

Por ejemplo, R₅ es H.

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

25 Por ejemplo, R₁₂ es metilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etilo.

Por ejemplo, R₁₂ es etenilo.

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

Por ejemplo, R₈ es metilo.

30 Por ejemplo, R₈ es etilo.

Por ejemplo, R₈ es heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros (por ejemplo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo y similares).

35

Por ejemplo, R₉ es tetrahydropirano.

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

40 Por ejemplo, Z es NR₇R₈ o CR₇R₈R₁₄ en el cual R₇ y R₈, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos (por ejemplo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazinilo, tetrahydro-2H-pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, y

morfolinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, y similares) o cicloalquilo C₃-C₈, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₆-T₆.

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

Por ejemplo, -Q₆-T₆ es oxo.

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

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

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

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

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

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

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

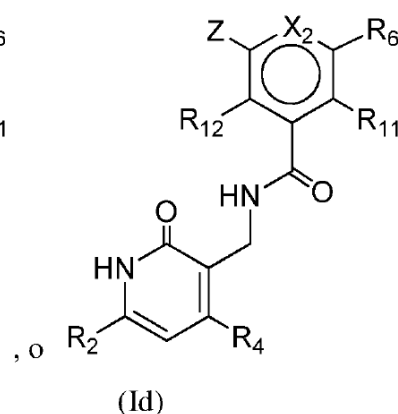
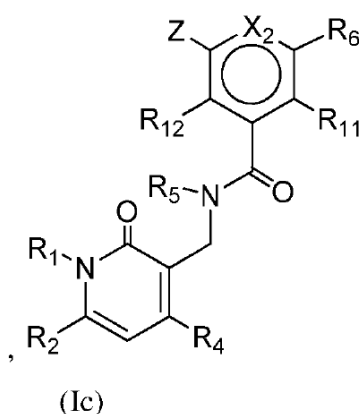
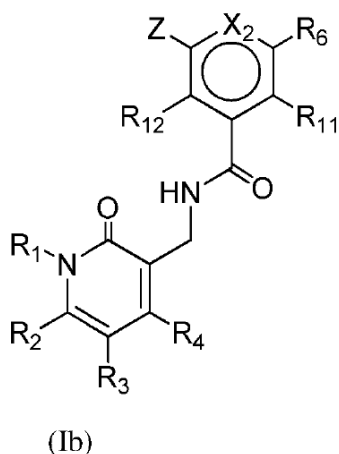
Por ejemplo, R₁₃ es H o metilo.

Por ejemplo, R₁₃ es H.

Por ejemplo, R₃ es H.

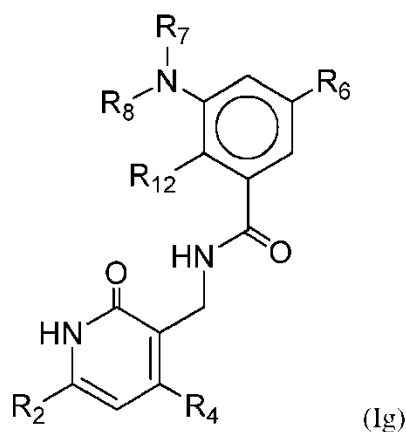
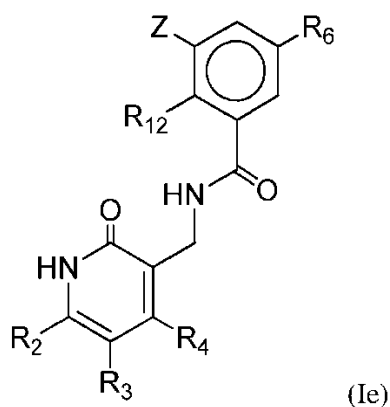
Por ejemplo, A⁻ es Br⁻ o Cl⁻.

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



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular, en el que Z, X₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₁ y R₁₂ se definen en el presente documento.

Otro subconjunto más de los compuestos de fórmula (I) incluye los de fórmula (Ie) o (Ig):

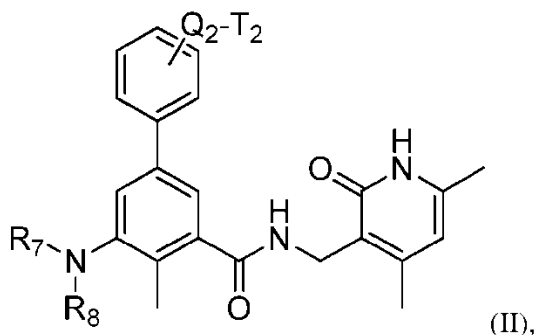


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que Z, X₂, R₂, R₃, R₄, R₆ y R₁₂ se definen en el presente documento.

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

- 5 Por ejemplo, R₆ es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más -Q₂-T₂, en el cual Q₂ es un enlace o enlazador alquilo C₁-C₃, y T₂ es H, halo, ciano, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻, -C(O)NR_aR_b, -NR_bC(O)R_a, -S(O)₂R_a o R_{S2}, en el que cada de R_a y R_b, independientemente es H o R_{S3}, cada uno de R_{S2} y R_{S3}, independientemente, es alquilo C₁-C₆, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de R_{S2}, R_{S3} y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros formado por R_a y R_b, está opcional e independientemente sustituido con uno o más -Q₃-T₃, donde Q₃ es un enlace o enlazador de alquilo C₁-C₃ y T₃ se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, OR_d, -S(O)₂R_d y -NR_dR_e, siendo cada uno de R_d y R_e independientemente H o alquilo C₁-C₆, o -Q₃-T₃ es oxo; o dos -Q₂-T₂ vecinos cualesquiera, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.
- 10
- 15

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



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde

- 20 Q₂ es un enlace o un enlazador de metilo;

T₂ es H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -(NR_aR_bR_c)⁺A⁻ o -S(O)₂NR_aR_b; y

R₇ es piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con un -Q₅-T₅;

R₈ es etilo; y

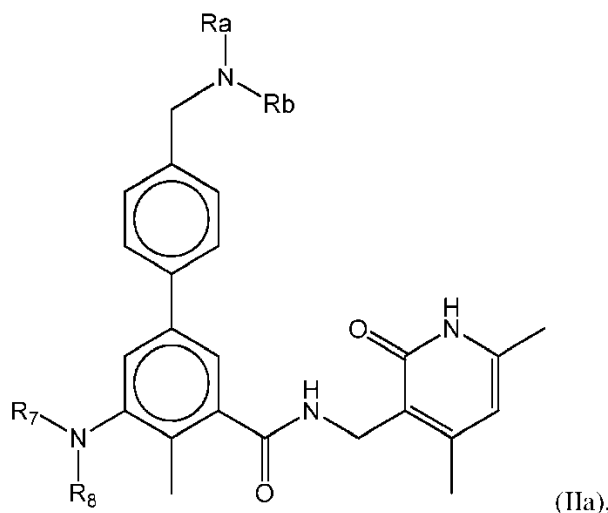
R_a, R_b y se definen en el presente documento.

5 Por ejemplo, Q₂ es un enlace

Por ejemplo, Q₂ es un enlazador de metilo

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

Otro subconjunto más de los compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (IIa):



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R₇, R₈, R_a, R_b y R_c se definen en el presente documento.

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

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

Por ejemplo, uno de R_a y R_b es H.

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

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

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

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

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

Por ejemplo, uno de R_d y es H.

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

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

Por ejemplo, R₇ es ciclopentil ciclohexilo o tetrahidro-2H-tiopirano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más -Q₅-T₅.

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

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

5 Por ejemplo, R₇ es 1-óxido-tetrahidro-2H-tiopiraniilo o 1,1-dióxido-tetrahidro-2H-tiopiraniilo.

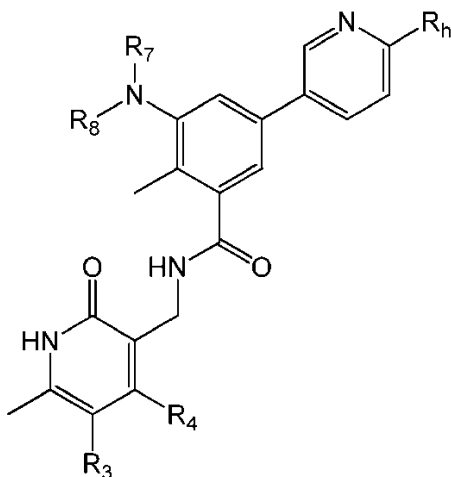
Por ejemplo, Q₅ es un enlace y T₅ es amino, mono-alquilamino C₁-C₆, di-alquilamino C₁-C₆.

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

10 Por ejemplo, R₈ es H o alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, COOH, C(O)O-alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxilo C₁-C₆, amino, mono-alquilamino C₁-C₆ y di-alquilamino C₁-C₆.

Por ejemplo, R_8 es H, metilo o etilo.

Otro subconjunto más de compuestos de Fórmula (I) incluye los de Fórmula (III):



(III),

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde

R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o halo;

R₄ es alquilo C₁-C₃,

20 R₇ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más
R₈ R₈ es alquilo C₁-C₆;

25 R_h es -Q_h-T_h, en el cual Q_h es un enlace, un enlazador alquilo C₁-C₃ o N(R_N); T_h es OR_{h1} o -NR_{h1}R_{h2}, en el cual R_{h1} y R_{h2} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o uno de R_{h1} y R_{h2} es metilo y el otro es un heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene N opcionalmente sustituido con uno o dos metilo, o junto con el átomo de N al que están unidos, R_{h1} y R_{h2} forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, en el que dicho anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R_i;

R₁ es alquilo C₁-C₃, -NR_{N1}R_{N2} o un cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido de forma independiente con R_i;

R_N es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

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

R_{N1} y R_{N2} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales cicloalquilo o heterociclo está opcionalmente sustituido de forma independiente con R_i.

Por ejemplo, R_3 es hidrógeno.

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

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

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

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

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

10 En algunas realizaciones, R_7 es piperidino, tetrahidropirano, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

0262] Por ejemplo, R_8 es alquilo C_1 , C_2 o C_3 . Por ejemplo, R_8 es metilo. Por ejemplo, R_8 es etilo.

En algunas realizaciones, Q_h es un enlace. En otros, Q_h es metileno.

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

15 En algunas realizaciones, uno de R_{h1} y R_{h2} es metilo y el otro es un heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene N opcionalmente sustituido con uno o dos metilo. Por ejemplo, el heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene N no contiene más heteroátomos en el anillo. Por ejemplo, el heterocicloalquilo que contiene N de 6 miembros no está más sustituido además del uno o dos grupos metilo.

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

Por ejemplo, T_h es morfolina.

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

En algunas realizaciones, R_N es H o metilo.

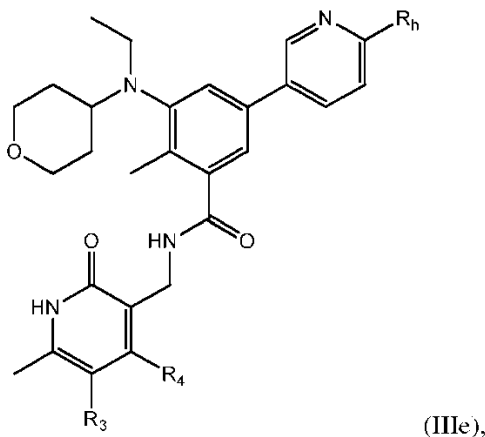
25 En ciertos compuestos de fórmula (III), compuestos de fórmula IIIa, R_3 es hidrógeno, R_4 es CH_3 y Q_h es metileno.

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

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

30 En ciertos compuestos de fórmula III, compuestos de fórmula IIId, R_3 es hidrógeno, R_4 es propilo o isopropilo y Q_h es un enlace.

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

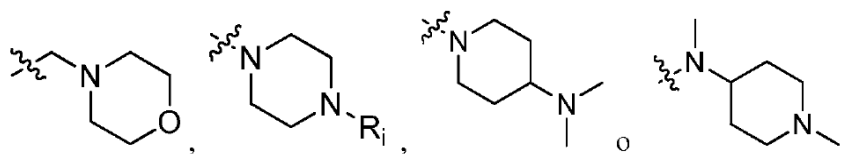


donde

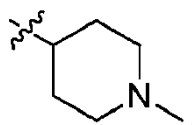
R₃ es H o F

R₄ es metilo, i-propilo o n-propilo,

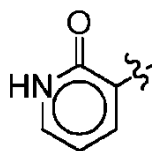
R_h es



5 en el cual R_i es H, metilo, o



Los compuestos representativos de la presente invención incluyen compuestos enumerados en la Tabla 1. En la tabla siguiente, cada aparición de



10 debe interpretarse como

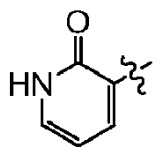
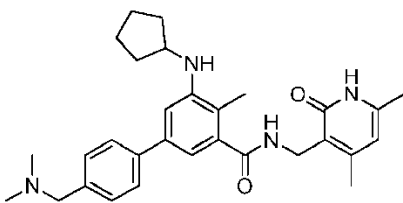
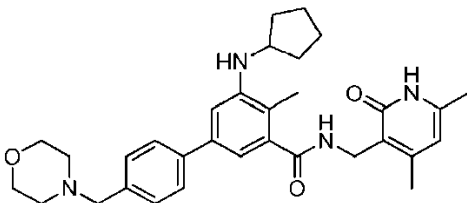
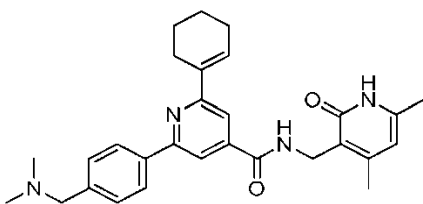
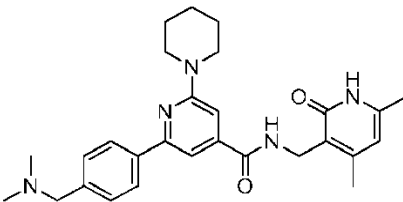
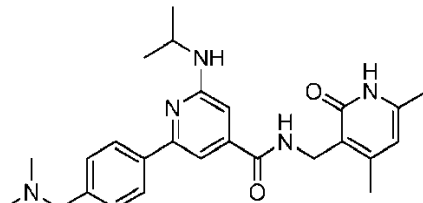
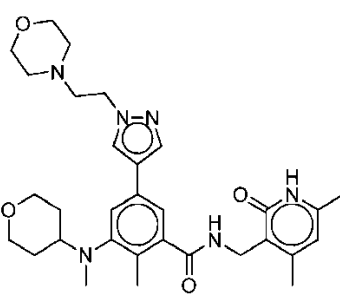
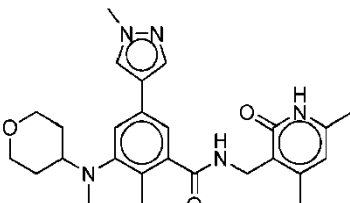
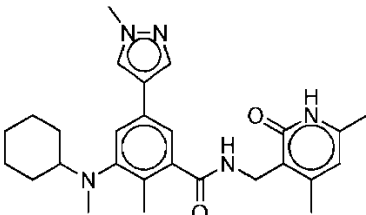
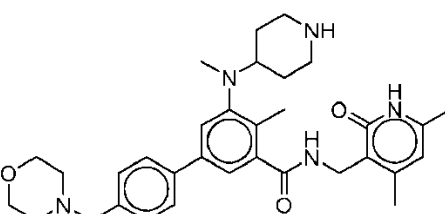
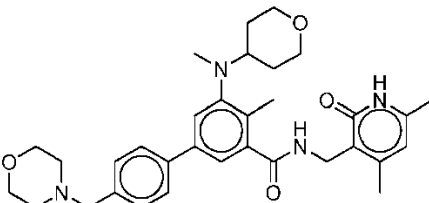
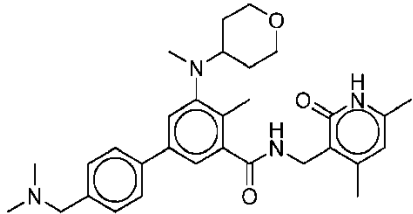
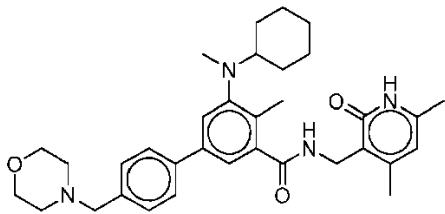
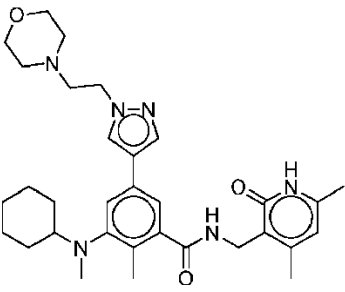
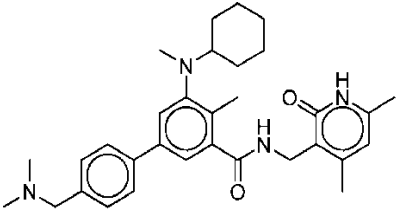
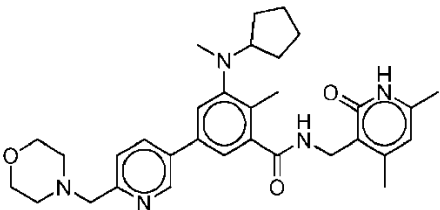
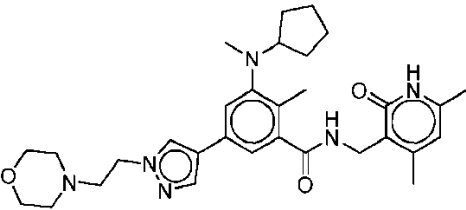
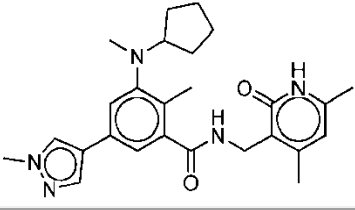
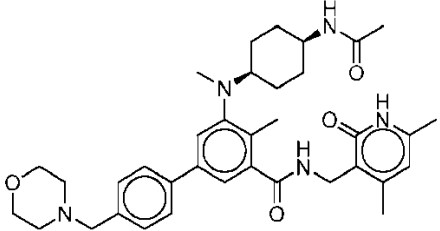


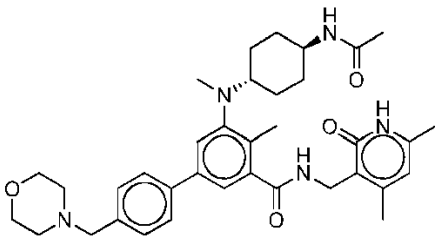
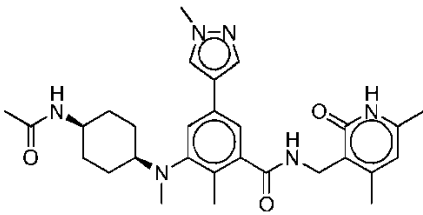
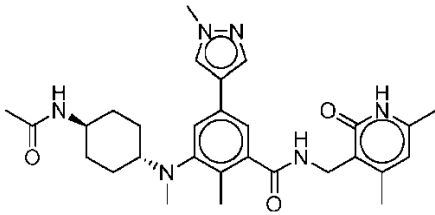
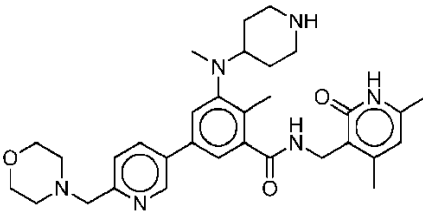
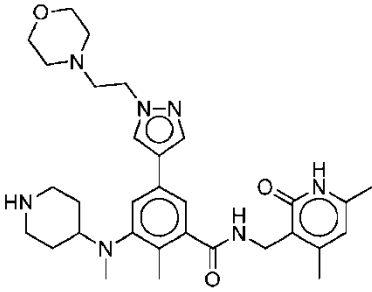
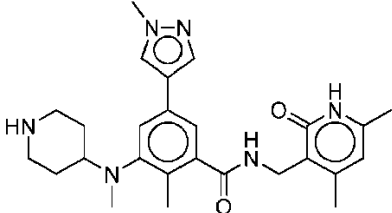
Tabla 1

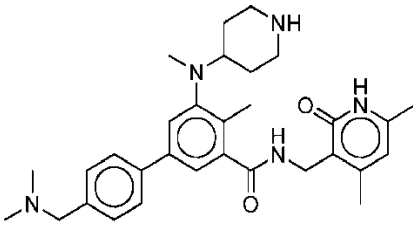
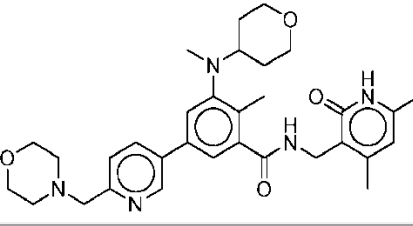
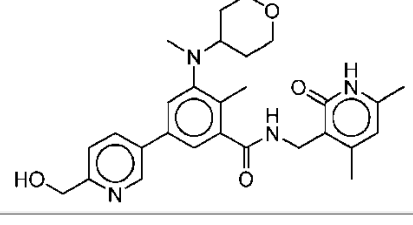
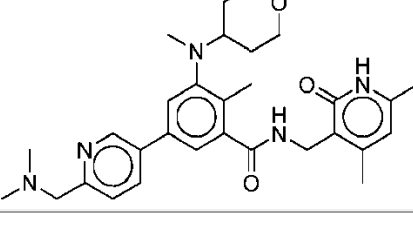
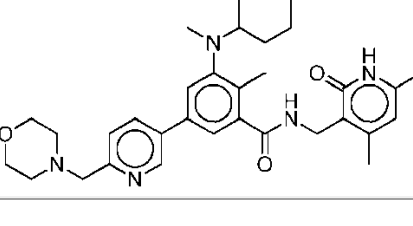
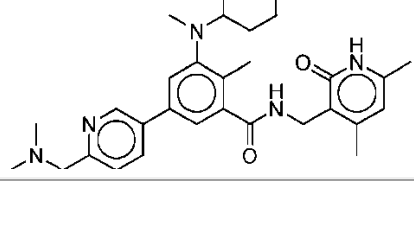
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
1		501.39
2		543.22

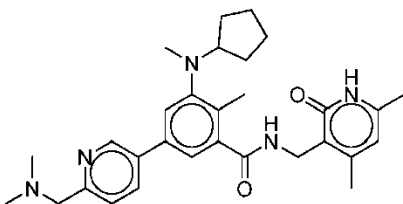
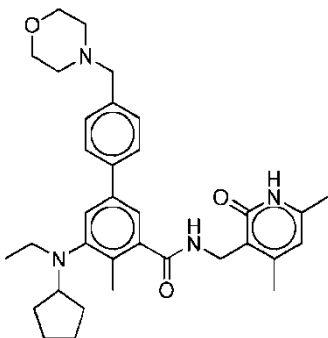
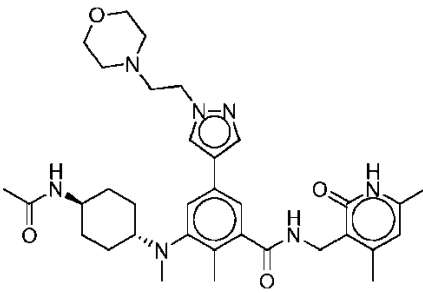
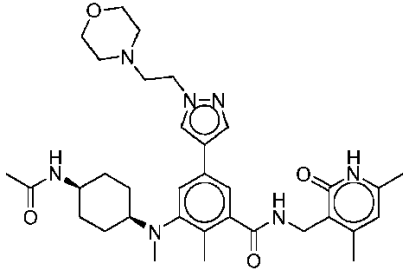
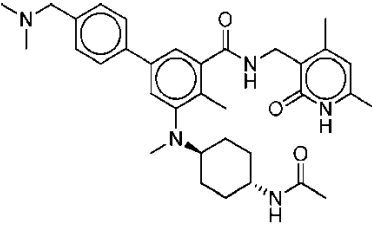
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
3		486.21
4		529.30
5		471.30
6		474.30
7		448.25
8		563

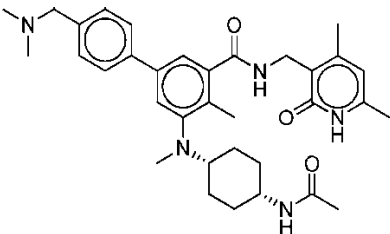
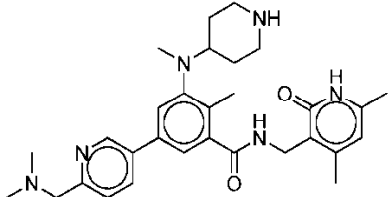
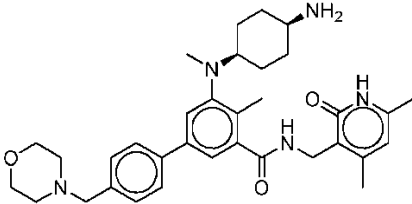
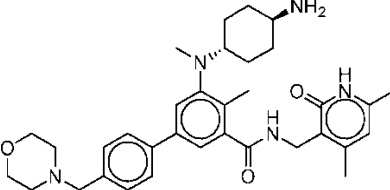
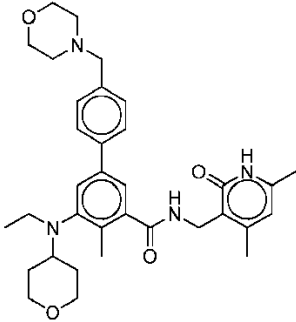
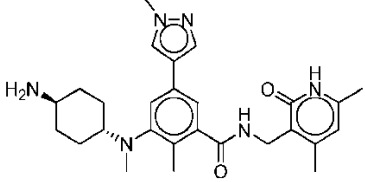
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
9		464.3
10		462.4
11		558.45
12		559.35
13		517.3
14		557.4

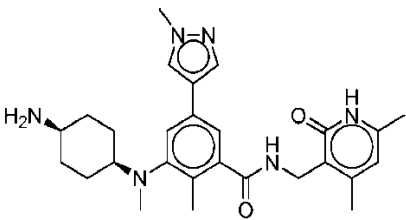
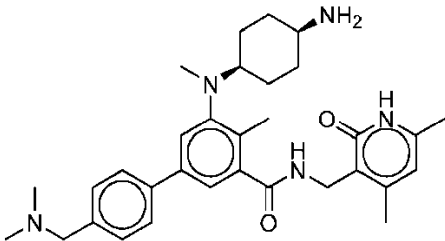
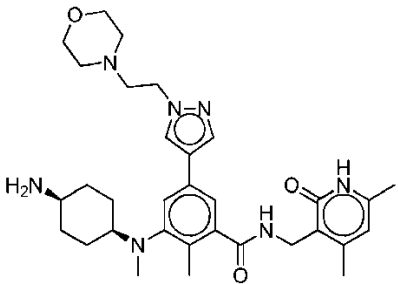
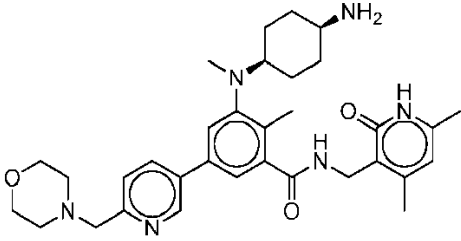
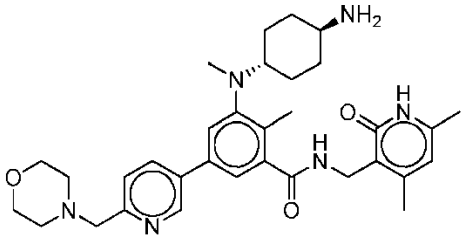
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
15		561.35
16		515.4
17		544.35
18		547.35
19		448.25
20		614.4

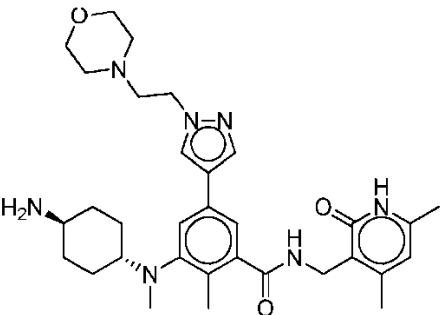
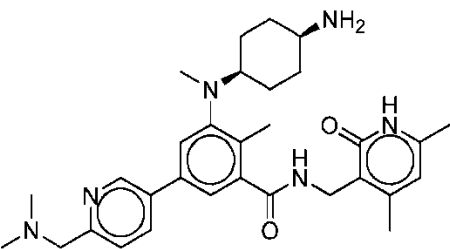
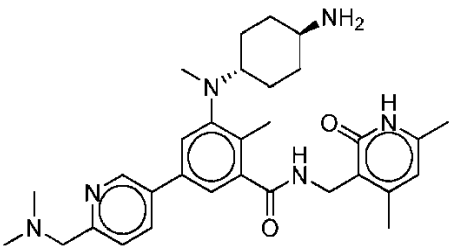
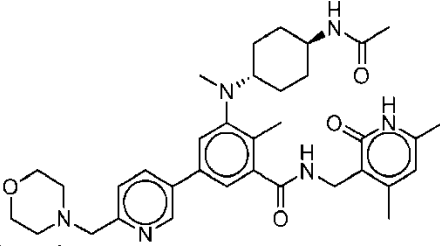
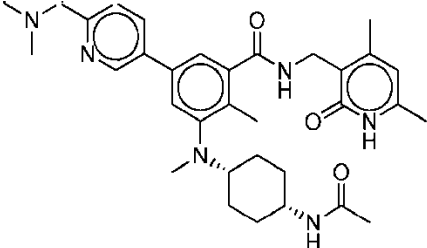
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
21		614.4
22		519.4
23		519.3
24		559.35
25		562.4
26		463.3

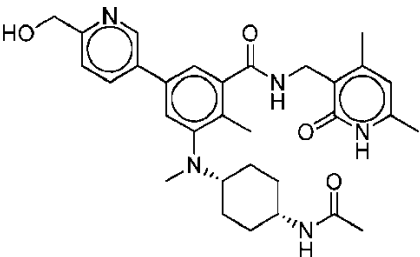
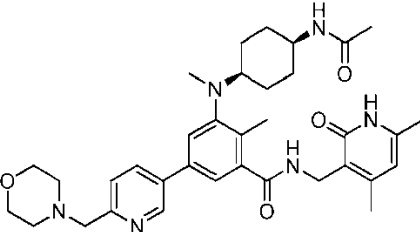
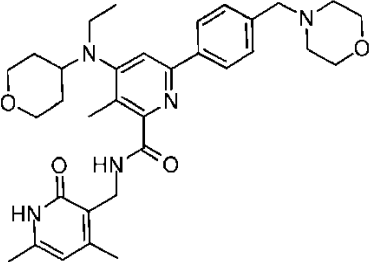
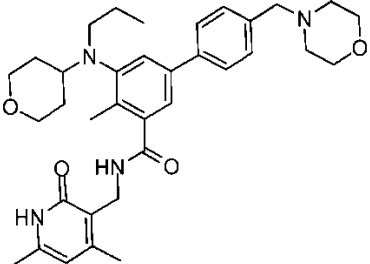
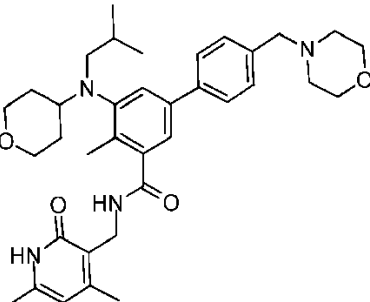
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
27		516.35
28		560.3
29		491.25
30		518.25
31		558.35
32		516.35

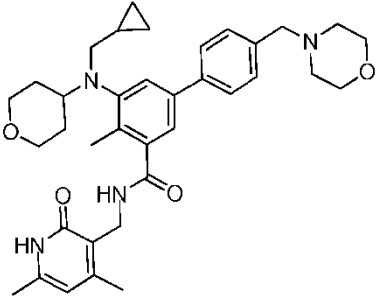
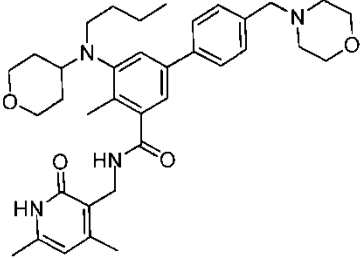
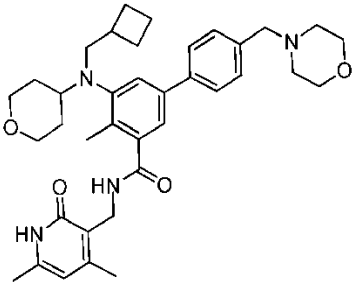
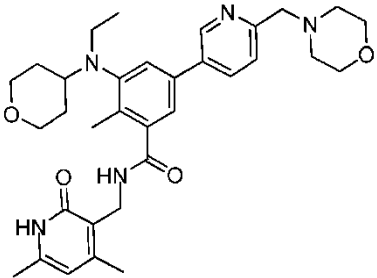
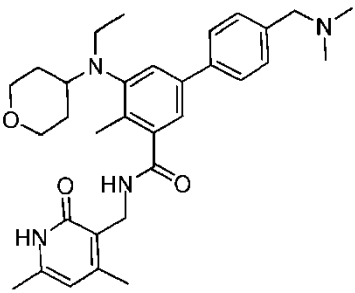
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
35		502.3
36		557.35
37		618.35
38		618.35
39		572.35

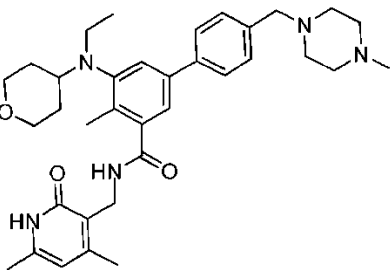
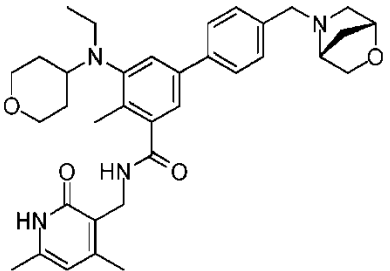
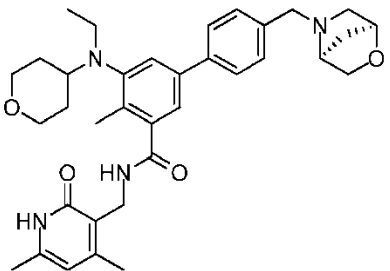
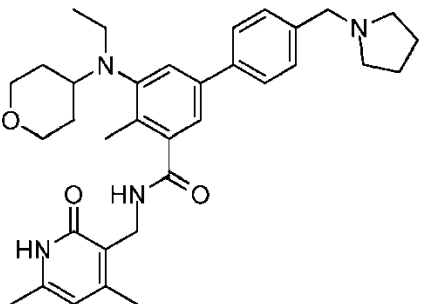
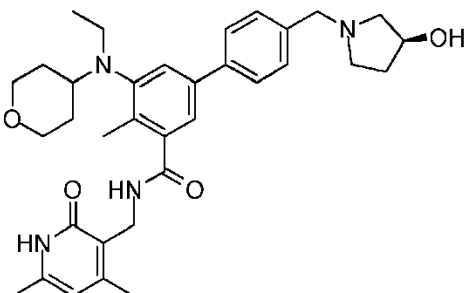
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
40		572.35
41		517.25
42		572.4
43		572.6
44		573.40
45		477.35

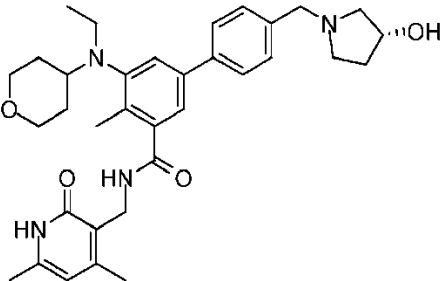
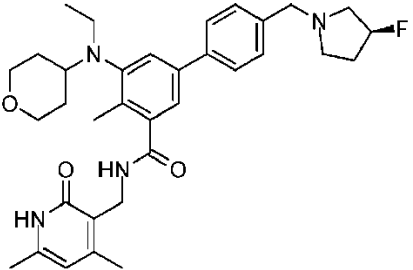
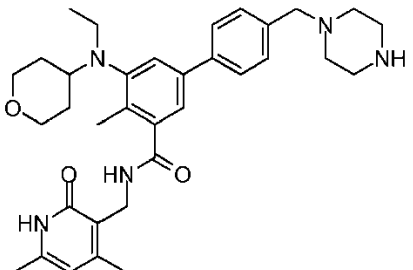
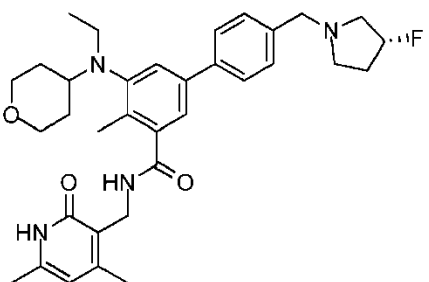
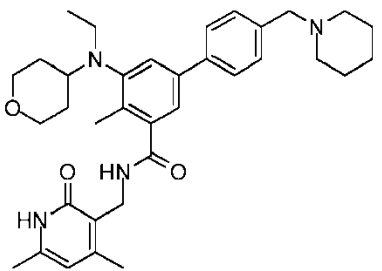
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
46		477.30
47		530.35
48		576.40
49		573.45
50		573.40

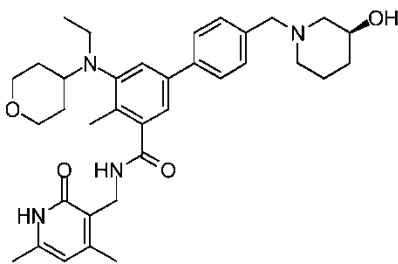
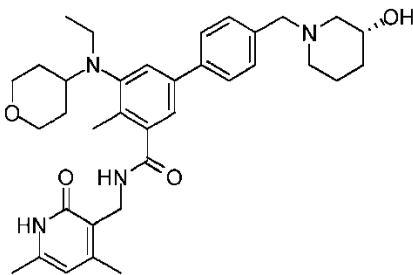
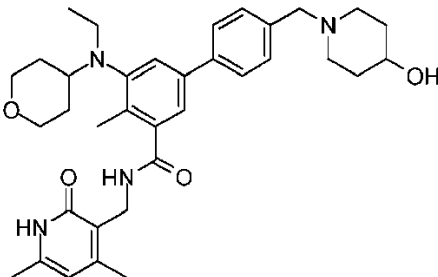
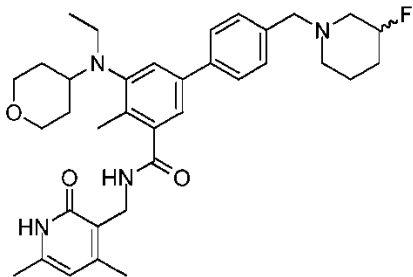
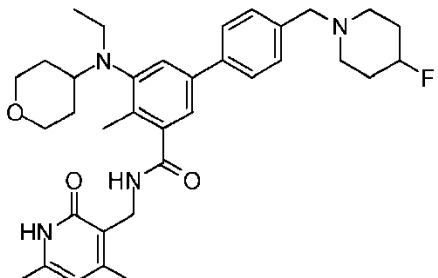
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
51		576.45
52		531.25
53		531.30
54		615.55
55		573.40

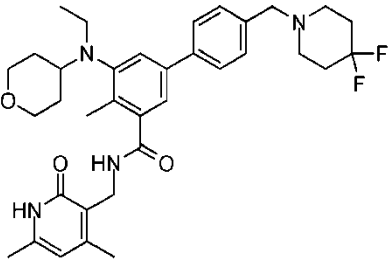
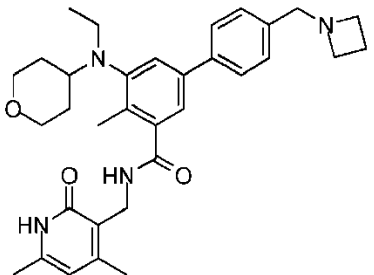
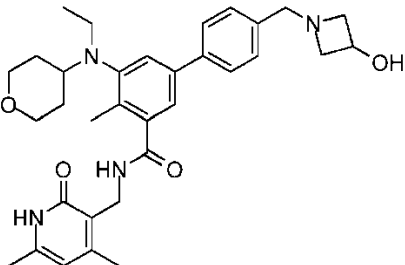
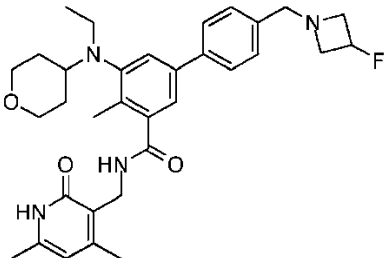
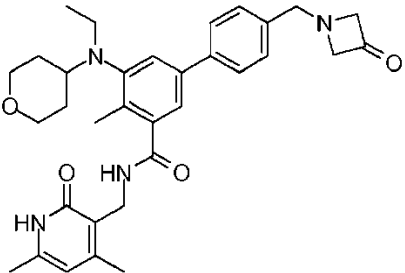
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
56		546.40
57		615.40
58		
59		587.40
60		601.30

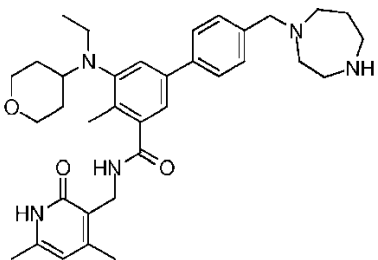
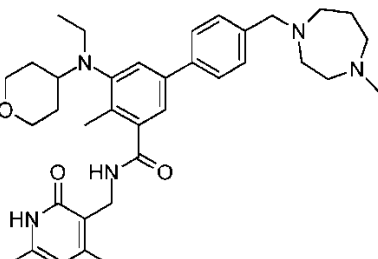
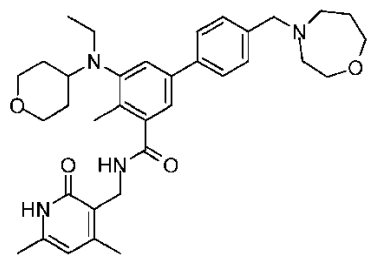
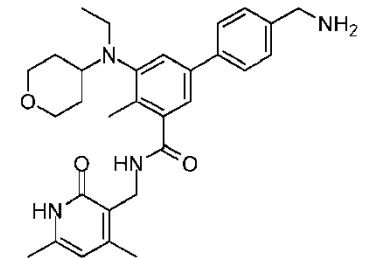
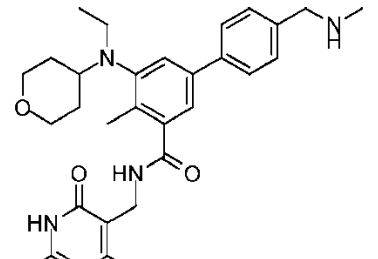
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
61		599.35
62		601.35
63		613.35
64		574.25
65		531.30

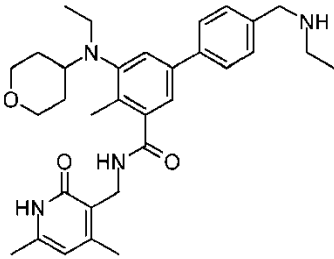
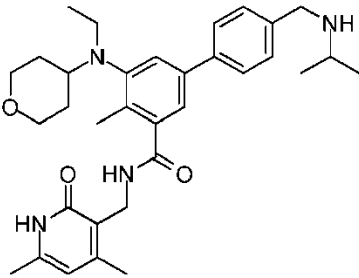
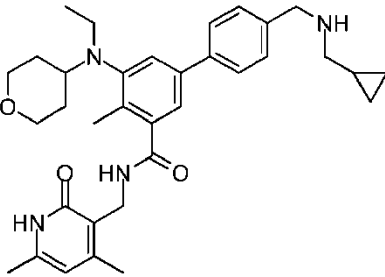
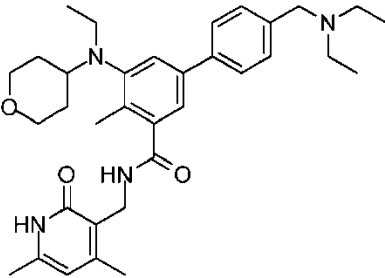
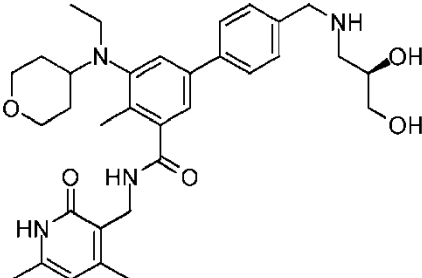
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
66		586.40
67		585.25
68		585.35
69		557.25
70		573.40

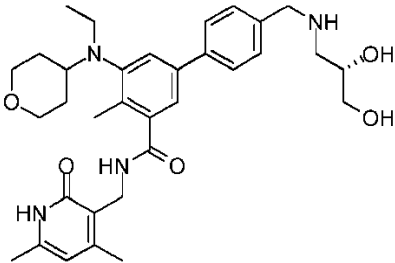
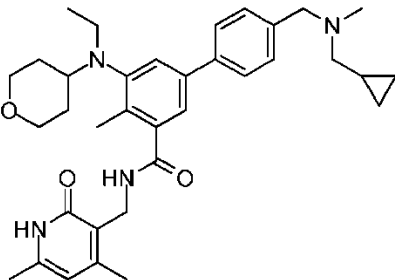
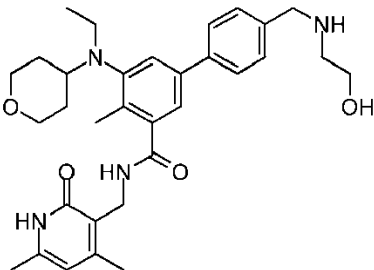
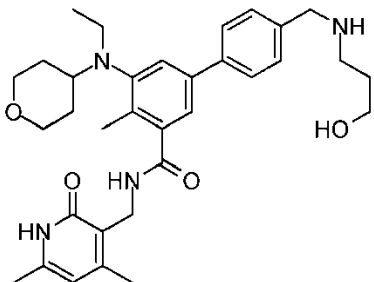
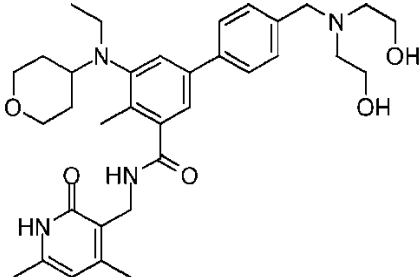
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
71		573.40
72		575.35
73		572.10
74		575.35
75		571.25

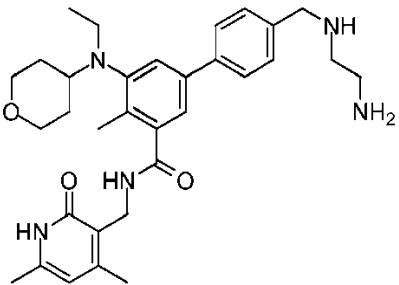
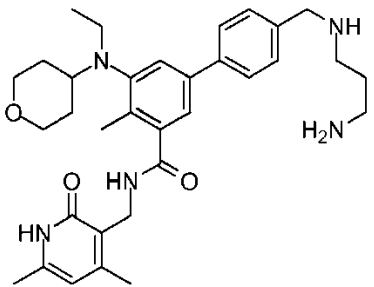
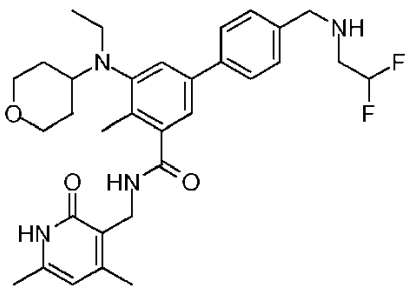
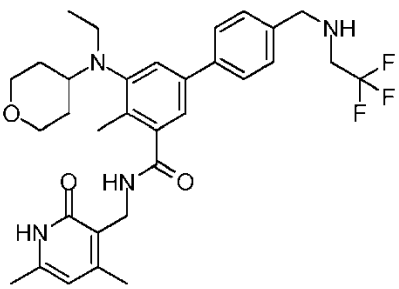
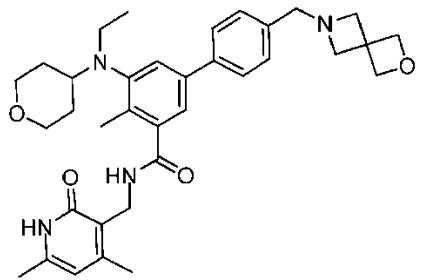
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
76		587.40
77		587.45
78		587.20
79		589.35
80		589.30

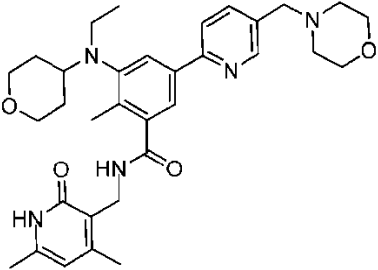
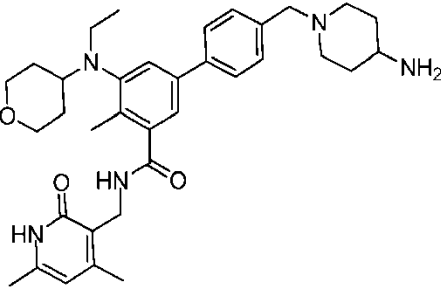
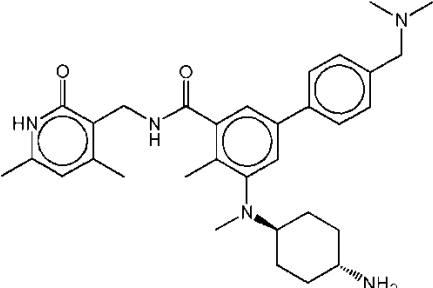
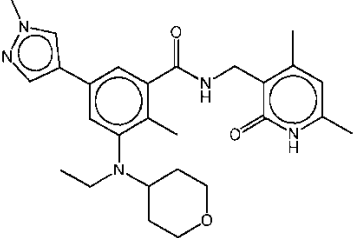
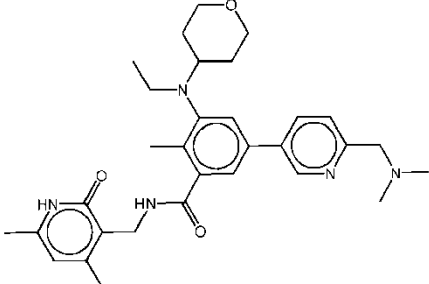
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
81		607.35
82		543.40
83		559.80
84		561.25
85		

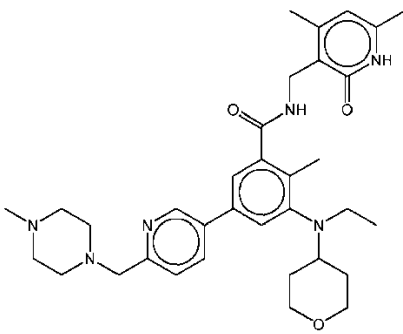
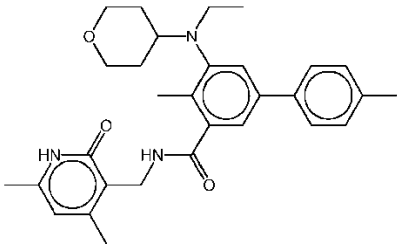
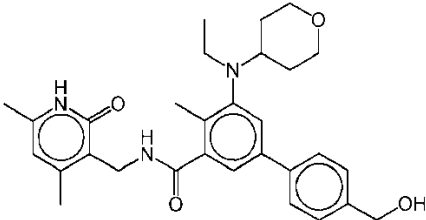
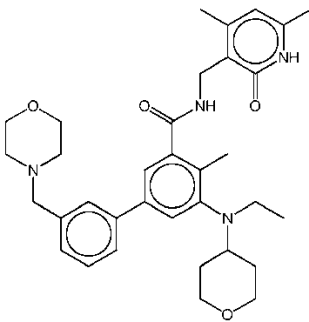
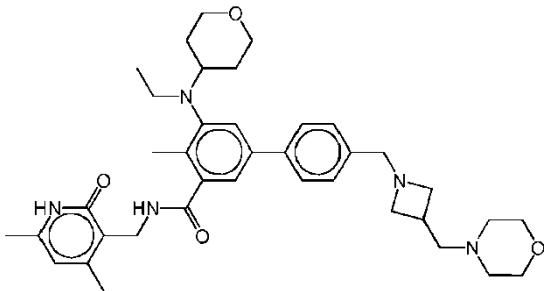
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
86		585.37
87		600.30
88		587.40
89		503.40
90		517.30

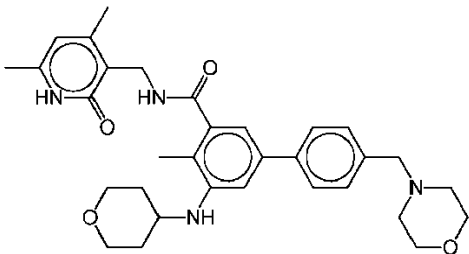
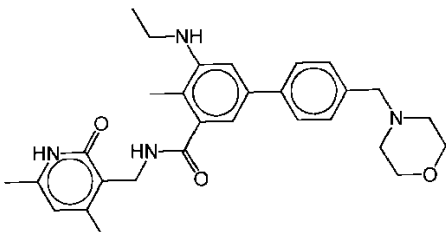
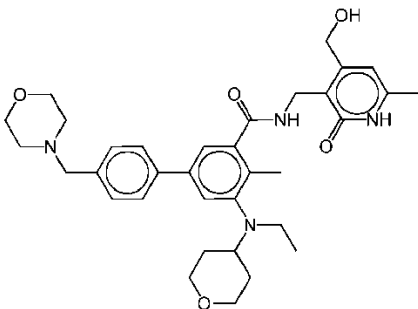
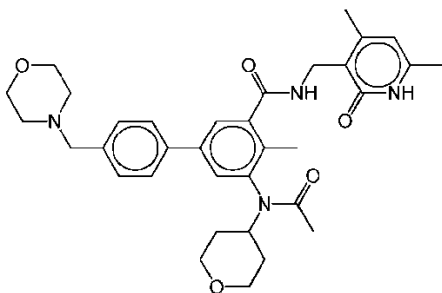
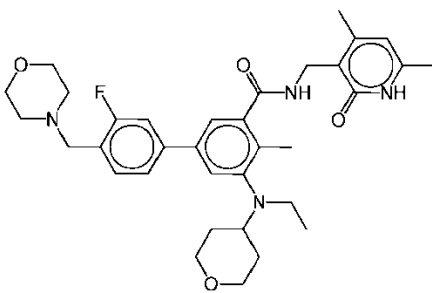
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
91		531.35
92		545.40
93		557.35
94		559.20
95		599.35 (M+Na)

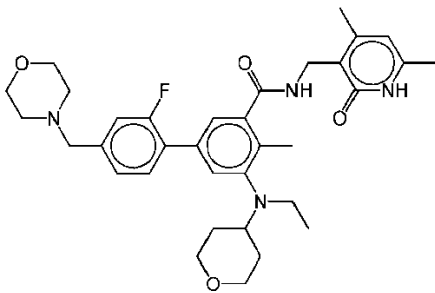
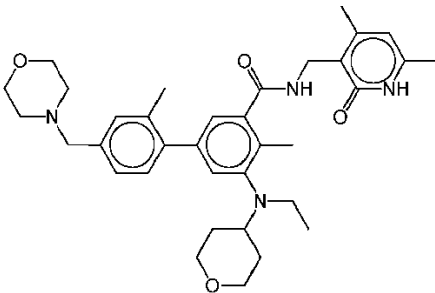
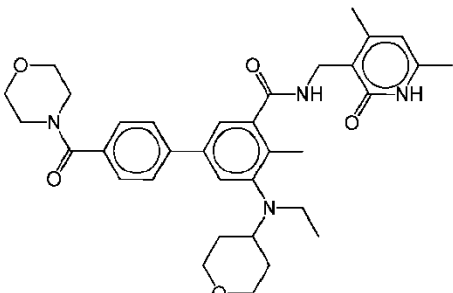
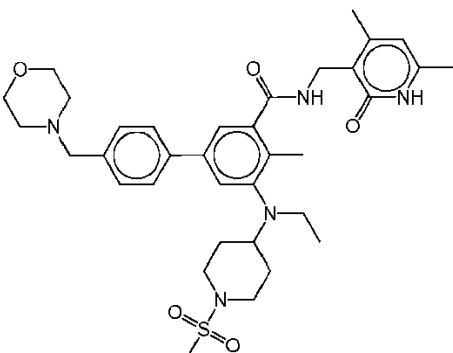
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
96		577.25
97		571.40
98		547.35
99		561.30
100		591.25

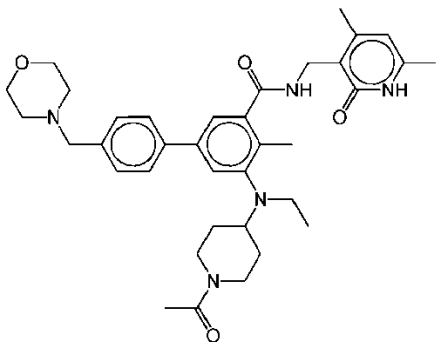
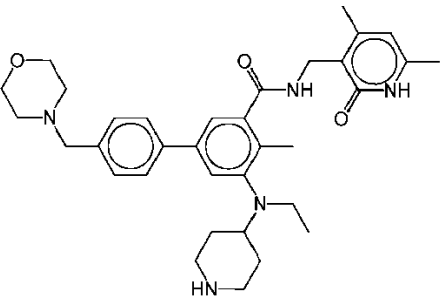
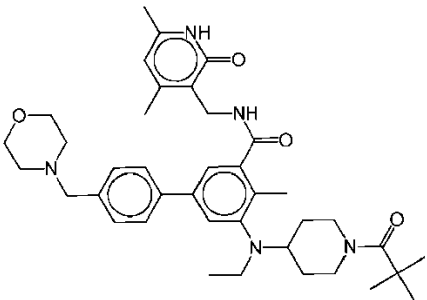
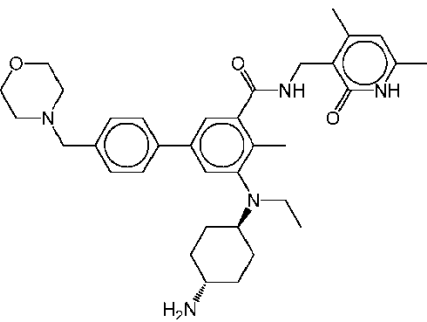
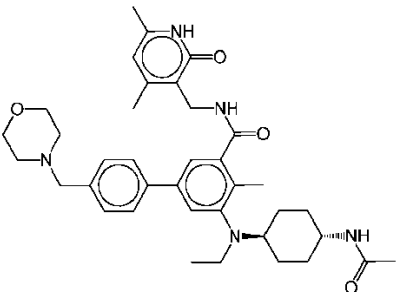
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
101		546.35
102		560.20
103		567.30
104		585.25
105		585.40

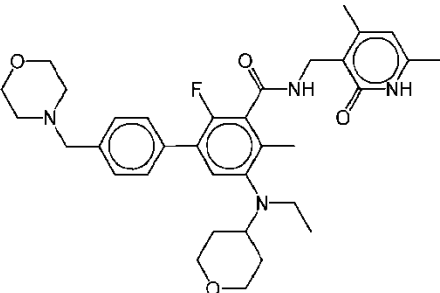
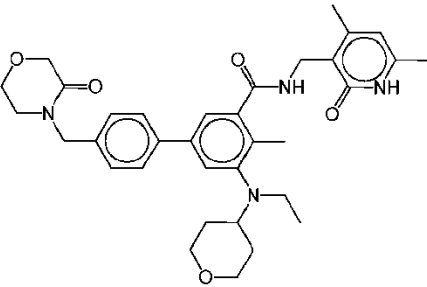
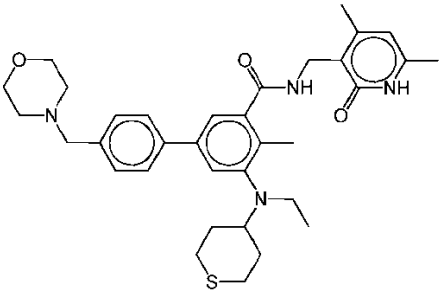
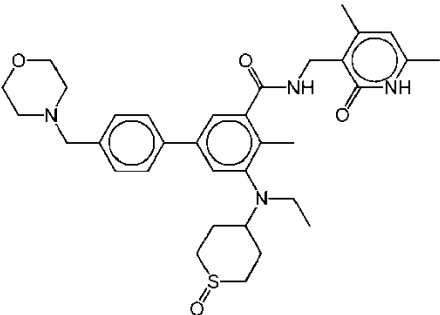
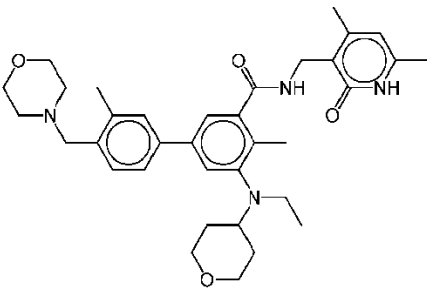
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
106		
107		
108		530.35
109		578.20
110		532.30

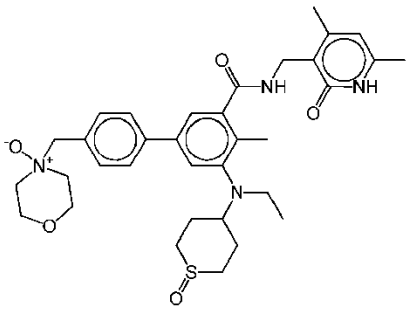
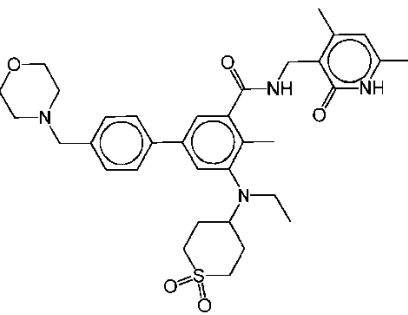
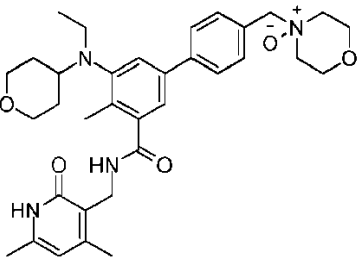
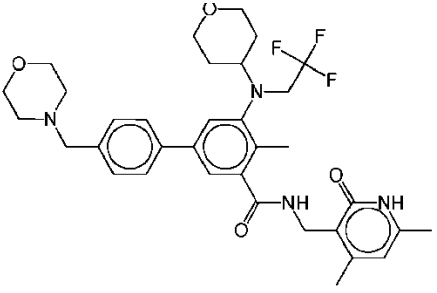
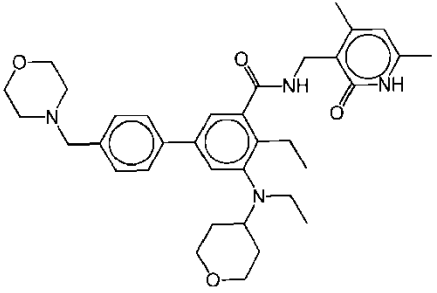
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
111		587.40
112		488.20
113		504.15
114		573.25
115		642.45

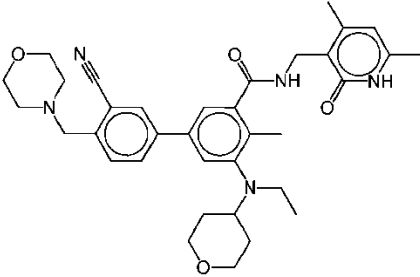
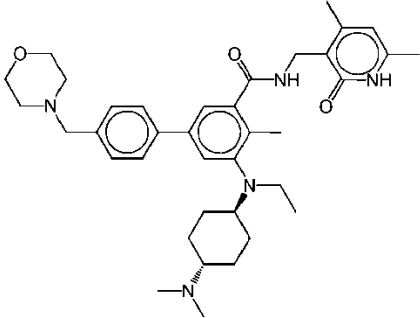
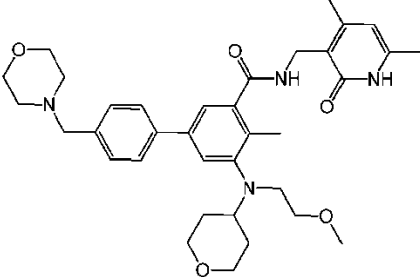
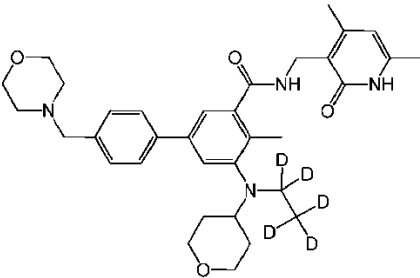
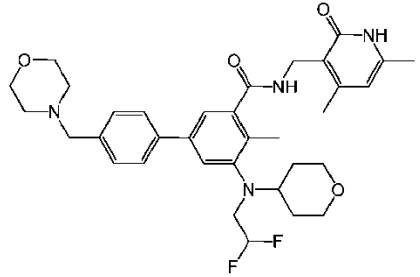
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
116		545.15
117		489.20
118		589.35
119		609.35
120		591.45

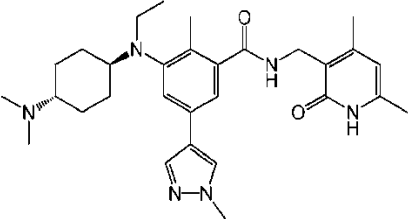
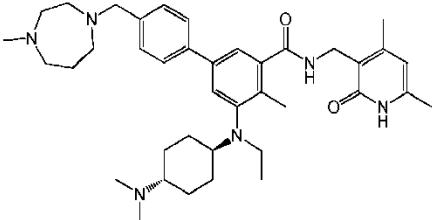
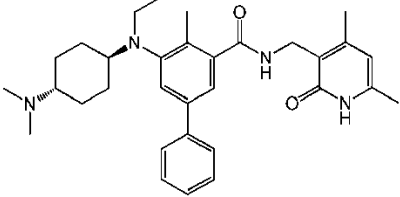
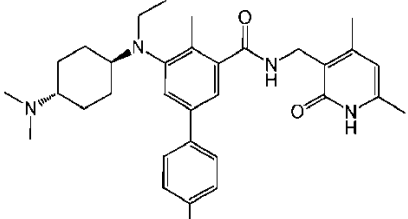
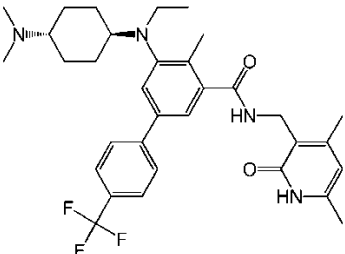
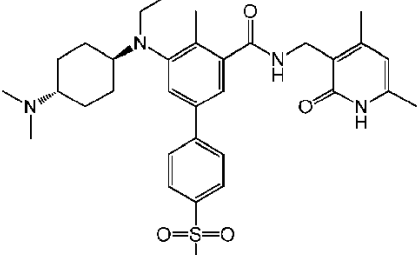
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
121		591.30
122		587.55
123		587.35
124		650.85

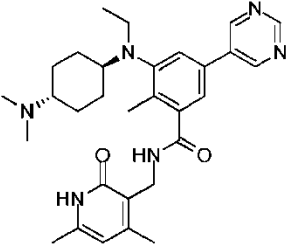
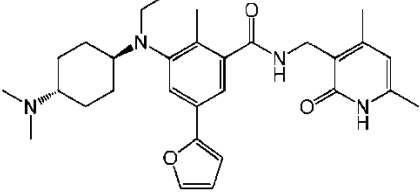
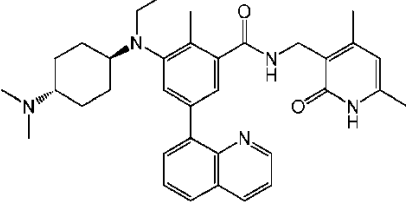
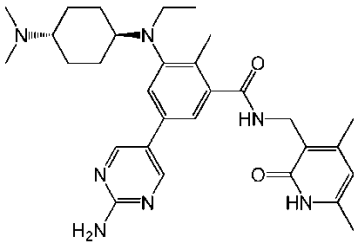
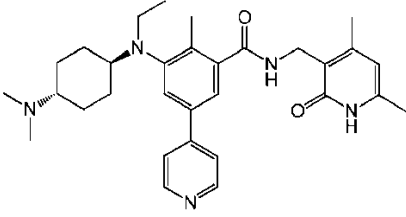
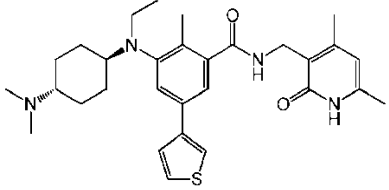
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
125		614.75
126		572.35
127		656.65
128		586.45
129		628.35

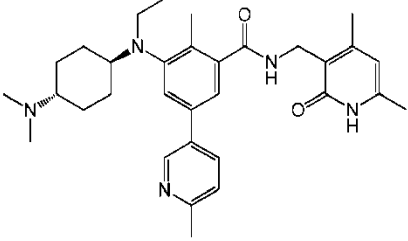
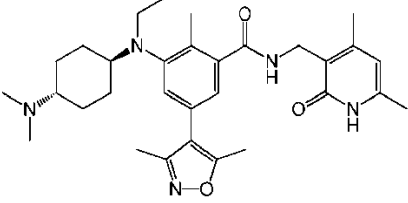
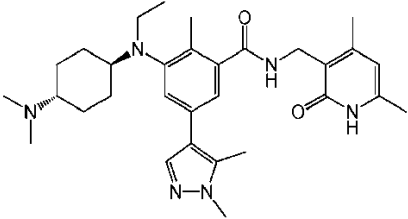
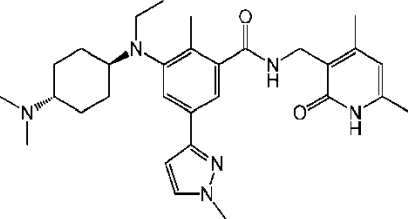
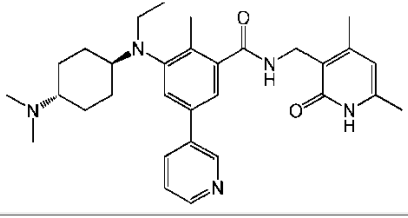
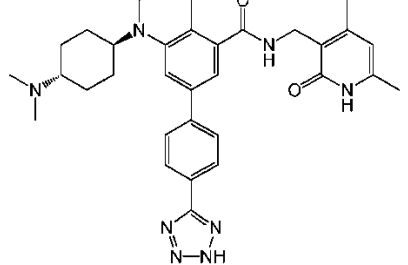
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
130		591.2
131		587.35
132		589.25
133		605.25
134		587.4

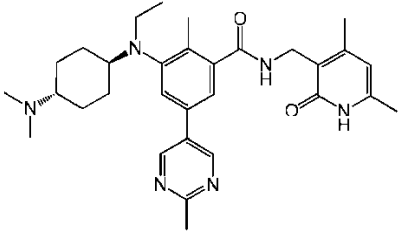
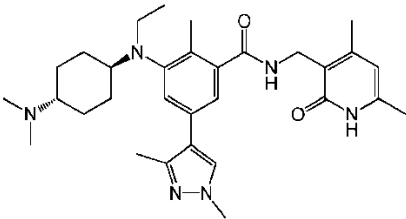
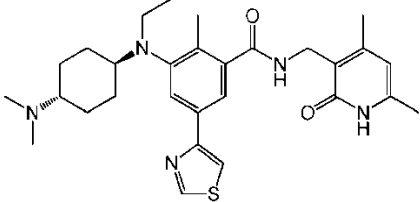
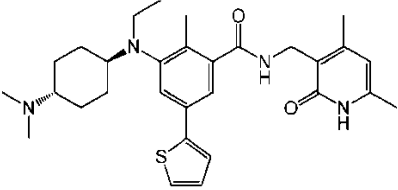
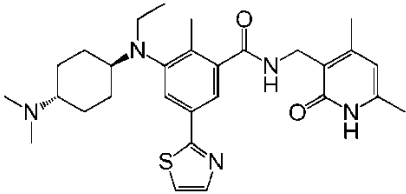
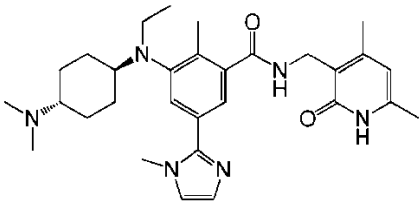
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
135		621.40
136		621.45
137		589.35
138		627.5
139		294.3 (M+II)/2

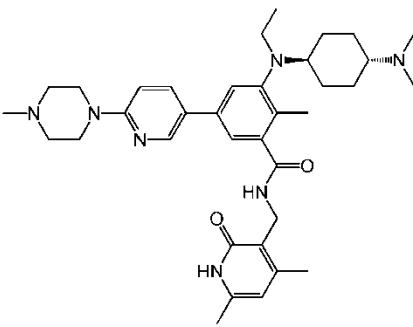
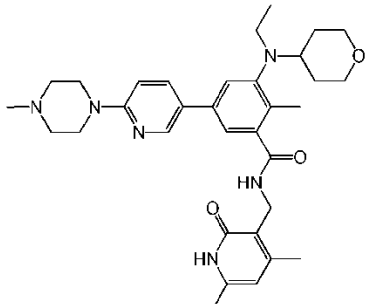
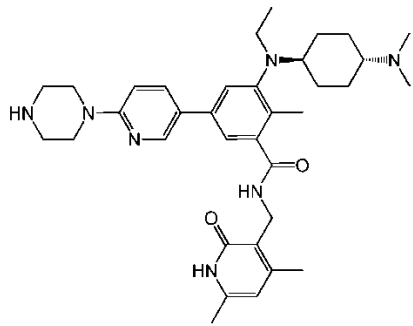
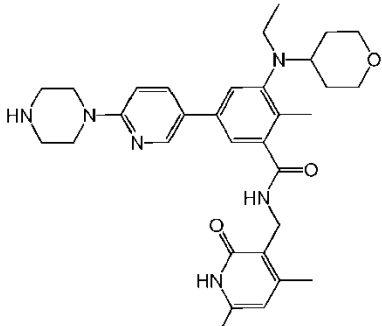
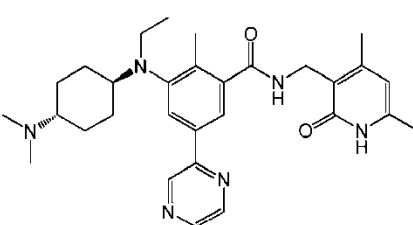
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
140		598.20
141		614.65
142		603.45
143		578.35
144		609.15

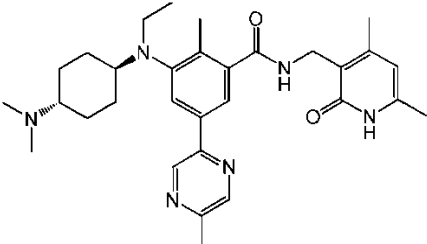
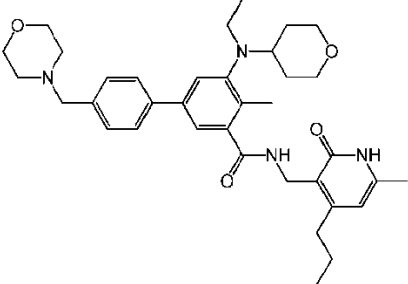
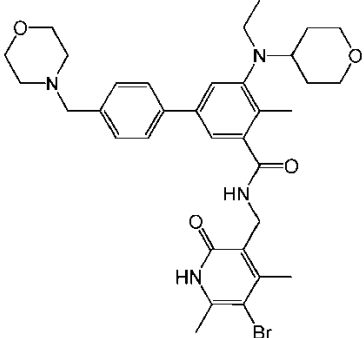
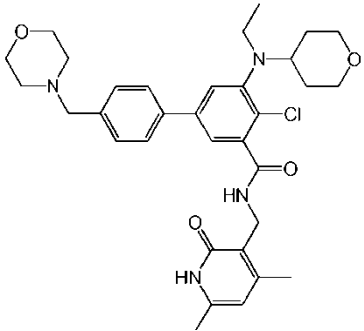
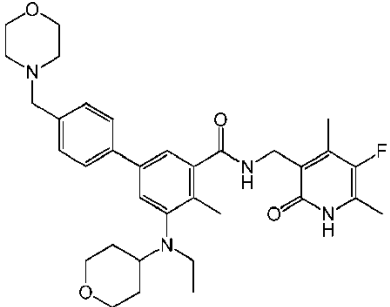
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
145		519.40
146		641.50
147		515.45
148		529.40
149		583.45
150		593.45

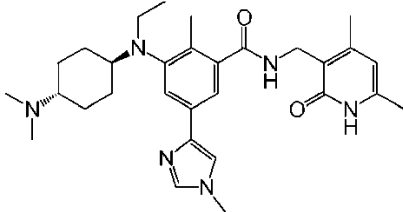
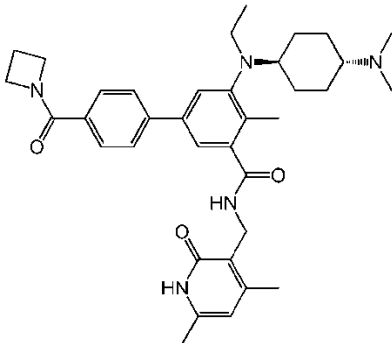
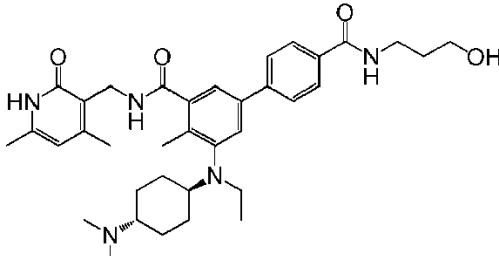
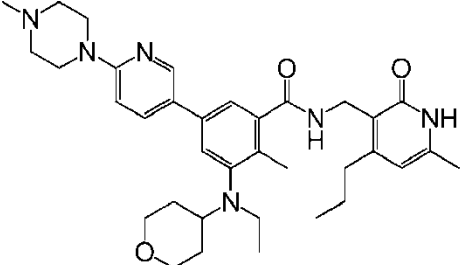
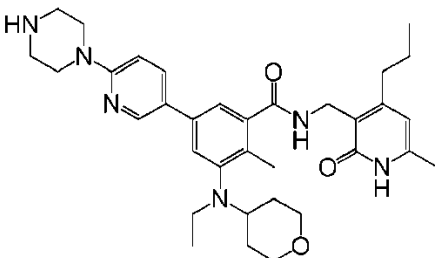
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
151		517.60
152		505.55
153		566.70
154		532.65
155		516.60
156		521.55

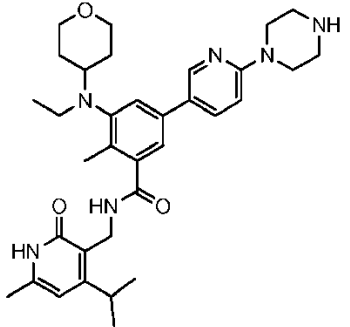
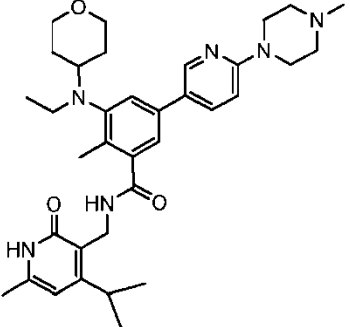
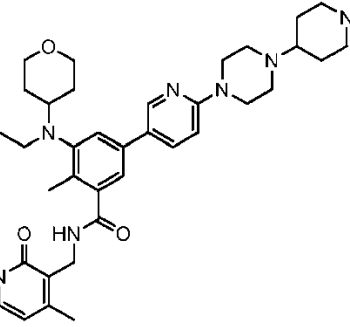
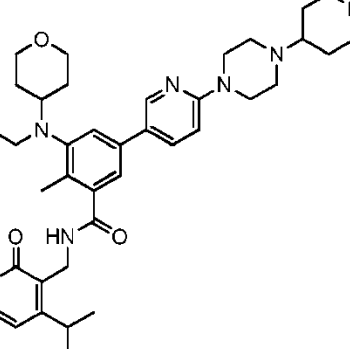
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
158		530.55
159		534.60
160		533.80
161		519.45
162		516.50
163		583.40

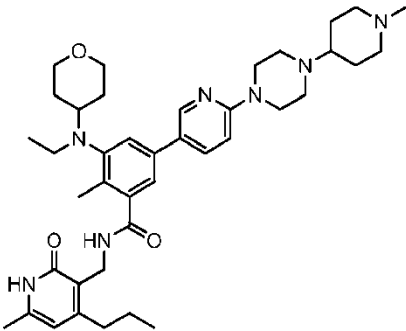
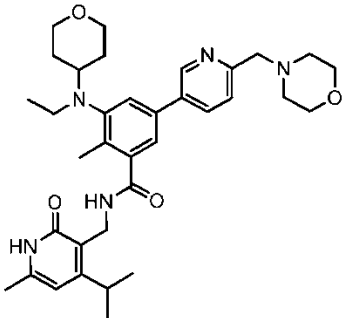
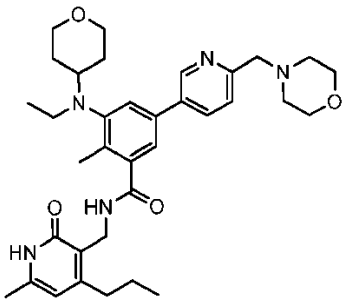
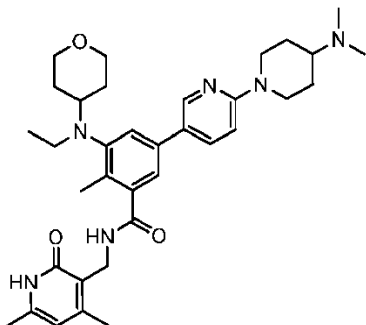
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
164		531.65
165		533.80
166		522.50
167		521.55
168		522.60
169		519.65

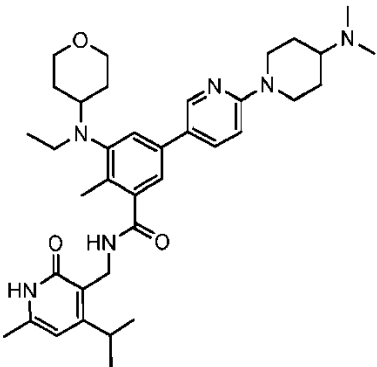
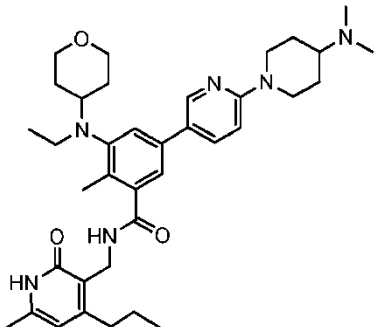
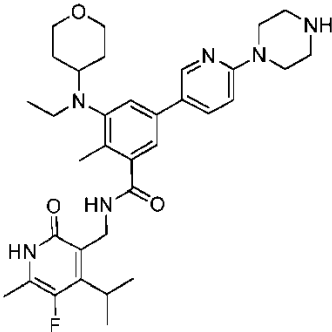
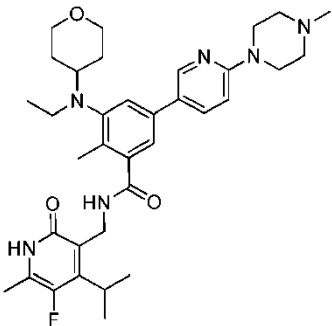
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
170		614.75
171		573.75
172		600.75
173		559.55
174		517.50

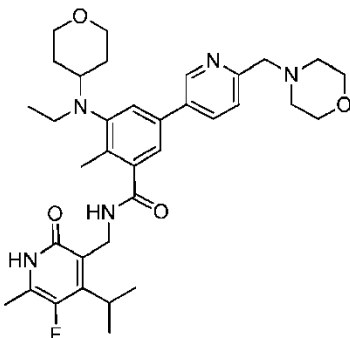
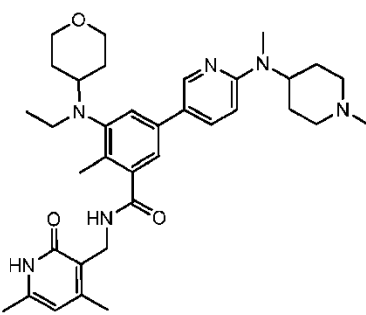
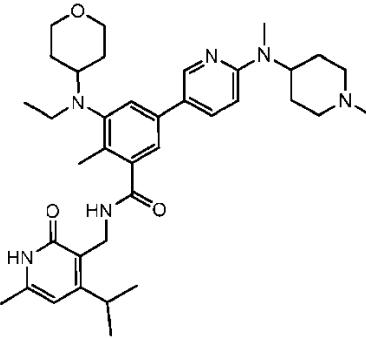
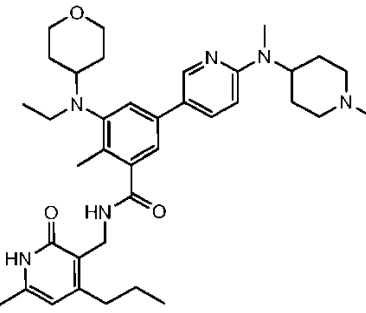
Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
175		531.50
176		601.55
177		653.65
178		593.60
179		591.2

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
180		519.55
181		598.60
182		617.70
183		601.65
184		587.55

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
185		586.36
186		601.55
187		656.41
188		683.45

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
189		684.45
190		601.36
191		602.60
192		602.00

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
193		629.70
194		630.00
195		605.6
196		619.7

Número del Compuesto	Estructura	MS (M+1) ⁺
197		620.6
198		
199		
200		

Como se usa en este documento, "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" pretende incluir C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ o grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal (lineales) y grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que alquilo C₄-C₆ incluya grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquilo incluyen, unidades estructurales que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado mono o multianillo (por ejemplo, anillos condensados, puenteados o espiro) que tiene de 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₀). Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y adamantilo. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros no aromático saturado o insaturado, bicíclico de 7-12 miembros (anillos condensados, con puentes o espiro) o tricíclico de 11-14 miembros (anillos condensados, con puentes o espiro) que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S o Se), a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, isoindolinilo, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaespiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decanilo y similares.

El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquilo no sustituido o alquilo que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonato, di-alquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

Una unidad estructural "arilalquilo" o "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencil)). Una unidad estructural "alquilarilo" es un arilo sustituido con un alquilo (por ejemplo, metilfenil).

Como se usa en este documento, "enlazador de alquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos divalentes saturados (lineales) de cadena lineal C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que el enlazador alquilo C₁-C₆ incluya grupos enlazadores alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de enlazador de alquilo incluyen, unidades estructurales que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero sin limitarse a, metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

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

El término "alquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquenilo o alquenilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

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

El término "alquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a alquinilo o alquinilo no sustituido que tiene sustituyentes designados que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono del esqueleto de hidrocarburo. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonato, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino

(que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

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

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

Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se definió anteriormente, excepto que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y también pueden denominarse "aril heterocíclicos" o "heteroaromáticos". Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que consta de átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Cabe señalar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

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

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

En el caso de anillos aromáticos multicíclicos, solo uno de los anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también se puede fusionar o puentear.

El anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo (por ejemplo, el carbono o heteroátomo que forma el anillo tal como N) con los sustituyentes descritos anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática. Los grupos arilo y heteroarilo también se pueden fusionar o formar puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxifenil).

Como se usa en este documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tenga el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. El carbociclo incluye cicloalquilo y arilo. Por ejemplo, se pretende que un carbociclo C₃-C₁₄ incluya un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftenilo, indanilo, adamantilo, y tetrahidronaftilo. Los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbociclo, que incluyen, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos puente son uno o dos átomos de carbono. Cabe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (por ejemplo, naftilo, tetrahidronaftil) y espiro.

Como se usa en este documento, "heterociclo" o "grupo heterocíclico" incluye cualquier estructura de anillo (saturada, insaturada o aromática) que contiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, N, O u S). El heterociclo incluye heterocicloalquilo y heteroarilo. Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, oxetano, pirano, tetrahidropirano, azetidina y tetrahidrofurano.

Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo,

benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplaza con una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las unidades estructurales aromáticas. Los dobles enlaces del anillo, como se usan aquí, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une a la unidad estructural del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir mediante cualquier átomo de dicha fórmula. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 unidades estructurales R₁, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos unidades estructurales R₁ y R₁ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R₁. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Como se usa en este documento, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una unidad estructural en la que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. El término "haloalquilo" o "haloalcoxilo" se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

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

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

"Acilo" incluye unidades estructurales que contienen el radical acilo (R-C(O)-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una unidad estructural aromática o heteroaromática.

"Aroilo" incluye unidades estructurales con una unidad estructural arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

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

El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, pero no se limitan a,

grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o unidades estructurales aromáticas o heteroaromáticas. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término "éter" o "alcoxi" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino unido covalentemente a un átomo de oxígeno que está unido covalentemente a un grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxycarboxi tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc.

El término "tioalquilo" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonatos, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o unidades estructurales aromáticas o heteroaromáticas.

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

El término "tioéter" incluye unidades estructurales que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a, altioalquilos, altioalquenos y altioalquinos. El término "altioalquilos" incluye unidades estructurales con un grupo alquilo, alqueno o alquino unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De manera similar, el término "altioalquenos" se refiere a unidades estructurales en las que un grupo alquilo, alqueno o alquino está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alqueno; y alquiltioalquinos "se refiere a unidades estructurales en las que un grupo alquilo, alqueno o alquino está unido a un átomo de azufre que está unido covalentemente a un grupo alquino.

Como se usa en el presente documento, "amina" o "amino" se refiere a $-NH_2$ sustituido o no sustituido. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos en los que el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a al menos un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. "Dialquilamino" incluye grupos en los que el nitrógeno de $-NH_2$ está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino y dietilamino. "Arlamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno está unido a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Aminoarilo" y "aminoarilo" se refieren a arilo y arilo sustituidos con amino. "Alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que está unido a al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. "Alcaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino unido a un átomo de nitrógeno que también está unido a un grupo alquilo. "Acilamino" incluye grupos en los que el nitrógeno está unido a un grupo acilo. Ejemplos de acilamino incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término "amida" o "aminocarboxi" incluye compuestos o unidades estructurales que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcaminoarboxi" que incluyen grupos alquilo, alqueno o alquino unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. También incluye grupos "arilaminocarboxi" que incluyen unidades estructurales arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenalaminocarboxi", "alquinalaminocarboxi" y "arilaminocarboxi" incluyen unidades estructurales, en las cuales las unidades estructurales alquilo, alqueno, alquino y arilo, respectivamente, están unidas a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden estar sustituidas con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes de los grupos amida pueden estar más sustituidos.

Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para producir otros compuestos de la presente invención. Por tanto, se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados, cuando lo permiten la valencia y la estructura, incluyen tanto el compuesto como se muestra como su derivado de N-óxido (que puede designarse como $N \rightarrow O$ o N^+-O^-). Además, en otros casos, los nitrógenos de los compuestos de la presente invención se pueden convertir en compuestos N-hidroxí

o N-alcoxi. Por ejemplo, los compuestos N-hidroxi se pueden preparar por oxidación de la amina original mediante un agente oxidante como m-CPBA. Todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados también se consideran, cuando la valencia y la estructura lo permiten, para cubrir tanto el compuesto como se muestra como su N-hidroxi (es decir, N-OH) y N-alcoxi (es decir, N-OR, en el cual R es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, derivados de alquilo, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, carbociclo de 3-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros).

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

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

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

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereoisómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

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

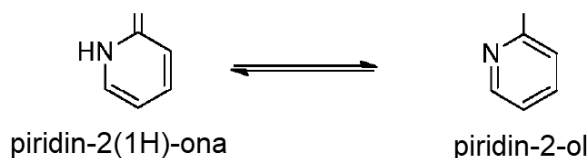
Debe entenderse que los compuestos de la presente invención se pueden representar como diferentes isómeros quirales o isómeros geométricos. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas isoméricas quirales o isoméricas geométricas, se pretende que todas las formas isoméricas estén incluidas en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma isomérica, entendiéndose que no todos los isómeros pueden tener el mismo nivel de actividad.

Además, las estructuras y otros compuestos discutidos en esta invención incluyen todos sus isómeros atópicos, entendiéndose que no todos los isómeros atópicos pueden tener el mismo nivel de actividad. Los "isómeros atópicos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros están dispuestos de forma diferente en el espacio. Los isómeros atópicos deben su existencia a una rotación restringida causada por el impedimento de la rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central. Tales isómeros atópicos existen típicamente como una mezcla, sin embargo, como resultado de los avances recientes en las técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atópicos en casos seleccionados.

El "tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada de un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones donde es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de tautómeros depende de varios factores, incluida la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante tautomerizaciones se denomina tautomerismo.

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

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



Debe entenderse que los compuestos de la presente invención se pueden representar como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica. Se entenderá que ciertos tautómeros pueden tener un nivel de actividad más alto que otros.

El término "polimorfos cristalinos", "polimorfos" o "formas cristalinas" significa estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas de cristal suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, dureza de la densidad, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que domine una forma de cristal. Los polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar mediante cristalización en diferentes condiciones.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas divulgadas en este documento incluyen los propios compuestos, así como sus sales y sus solvatos, si es aplicable. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto de benceno sustituido con arilo o heteroarilo. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalenosulfonato y acetato (por ejemplo, trifluoroacetato). El término "anión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un anión adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Asimismo, también se puede formar una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto de benceno sustituido con arilo o heteroarilo. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio y un catión amonio tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo también incluyen aquellas sales que contienen átomos de nitrógeno cuaternario. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo activos.

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

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

Como se usa en este documento, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en composición (como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen al compuesto de referencia.

Como se define en el presente documento, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura central común y están sustituidos con varios grupos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la Fórmula (I) son compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo y tienen la Fórmula (I) como núcleo común.

El término "bioisótero" se refiere a un compuesto resultante del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos, ampliamente similar. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto original. El reemplazo bioisotérico puede tener una base fisicoquímica o topológica. Ejemplos de bioisóteros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, acil sulfonimidias, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A

modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

2. Síntesis de compuestos de benceno sustituidos con arilo o heteroarilo

5 La presente divulgación proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquier fórmula descrita en el presente documento. La presente divulgación también proporciona métodos detallados para la síntesis de varios compuestos divulgados de la presente divulgación de acuerdo con los siguientes esquemas como se muestra en los Ejemplos.

10 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes enumerados. De manera similar, cuando se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, debe entenderse que el orden de los pasos o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante mientras la invención siga siendo operativa. Además, se pueden realizar dos o más pasos o acciones simultáneamente.

15 Los procesos sintéticos de la divulgación pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por lo tanto, se pueden usar varios materiales de partida sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso global, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas utilizando materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía o a partir de intermedios fácilmente preparados, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o que resultará evidente para el experto en la materia a la luz de las enseñanzas del presente documento. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener de la literatura científica relevante o de los libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limitan a una o varias fuentes, textos clásicos como Smith, M. B., March, J.,
25 March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of
30 Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante una variedad de métodos familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de esta invención con cualquier Fórmula descrita en este documento se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en los Esquemas 1-10 a continuación, a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o materiales de partida que se pueden preparar usando procedimientos de la bibliografía. Los grupos Z y R (tales como R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₂) en los Esquemas 1-10 son como se definen en cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, a menos que se especifique lo contrario.

40 Un experto en la técnica observará que, durante las secuencias de reacción y los esquemas sintéticos descritos en el presente documento, se puede cambiar el orden de ciertas etapas, como la introducción y eliminación de grupos protectores.

45 Un experto en la técnica reconocerá que ciertos grupos pueden requerir protección ante las condiciones de reacción mediante el uso de grupos protectores. Los grupos protectores también pueden usarse para diferenciar grupos funcionales similares en moléculas. Se puede encontrar una lista de grupos protectores y cómo introducir y eliminar estos grupos en Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999.

Los grupos protectores preferidos incluyen, pero no se limitan a:

Para una unidad estructural hidroxilo: TBS, bencilo, THP, Ac

50 Para ácidos carboxílicos: éster bencílico, éster metílico, éster etílico, éster alílico

Para aminas: Cbz, BOC, DMB

Para dioles: Ac (x2) TBS (x2), o cuando se toman juntos acetónidos

Para tioles: Ac

Para benzimidazoles: SEM, bencilo, PMB, DMB

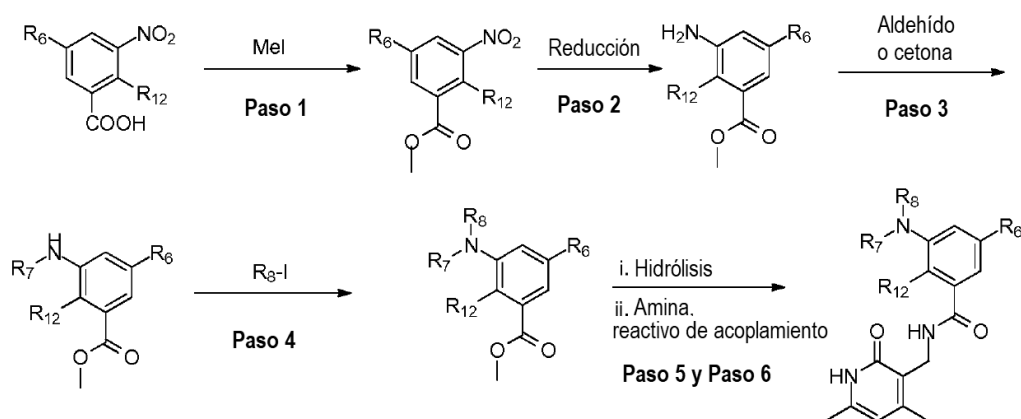
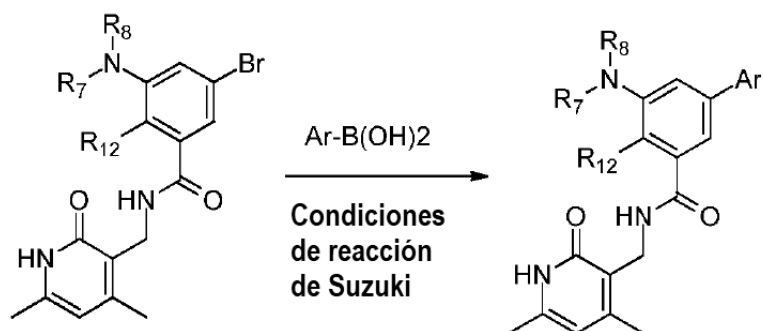
Para los aldehídos: di-alquil acetales tales como dimetoxi acetal o dietil acetilo.

En los esquemas de reacción descritos en el presente documento, se pueden producir múltiples estereoisómeros. Cuando no se indica ningún estereoisómero particular, se entiende que significa todos los posibles estereoisómeros que podrían producirse a partir de la reacción. Un experto en la materia reconocerá que las reacciones pueden optimizarse para dar un isómero preferentemente, o pueden idearse nuevos esquemas para producir un solo isómero. Si se producen mezclas, se pueden usar técnicas tales como cromatografía en capa fina preparativa, HPLC preparativa, HPLC quiral preparativa o SFC preparativa para separar los isómeros.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en toda la especificación y se definen a continuación:

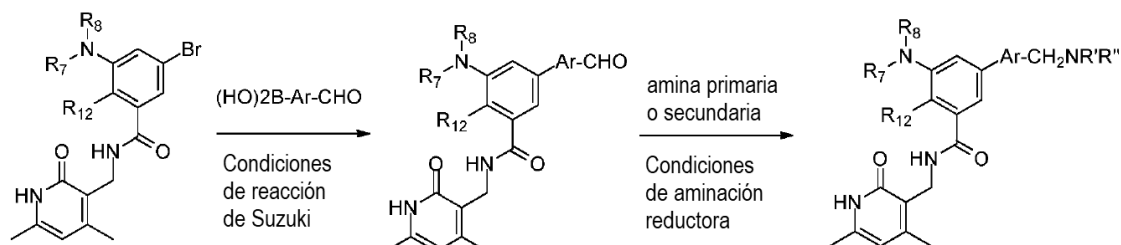
10	AA	Acetato de amonio
	ACN	acetonitrilo
	Ac	acetilo
	AcOH	Ácido acético
	Atm	Atmósfera
	aq.	acuoso
15	BID or b.i.d.	bis in die (dos veces al día)
	tBuOK	t-butóxido de potasio
	Bn	Bencilo
	BOC	tert-butoxicarbonilo
	BOP	(benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato
20	Cbz	benciloxicarbonilo
	CDCl ₃	Cloroformo deuterado
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	COMU	(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetil-amino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato
	d	días
25	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	1,2 dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DEAD	Dietil azodicarboxilato
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
30	DIBAL-H	Hidruro de diisobutil aluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hunig)
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	N,N dimetil-4-aminopiridina
	DMB	2,4 dimetoxi bencilo
35	DMF	N,N,dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	azida difenilfosfónica
	EA or EtOAc	acetato de etilo
	EDC or EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
40	Et ₂ O	Éter dietílico
	ELS	Dispersión de luz evaporativa
	ESI-	Modo negativo de electropulverización
	ESI+	Modo positivo de electropulverización
	Et ₃ N o TEA	triethylamina
45	EtOH	etanol
	FA	Ácido fórmico
	FC or FCC	Cromatografía instantánea
	h	horas
	H ₂ O	Agua
50	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HO-Su	N-hidroxisuccinimida
	HCl	cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
55	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	KHMDs	Hexametildisilazida de potasio
	LC/MS o LC-MS	Espectrometría de masas-cromatografía líquida
	LDA	Diisopropilamida litio
60	LiHMDs	Hexametildisilazida litio
	LG	grupo saliente
	M	Molar
	m/z	relación masa/carga

	m-CPBA	ácido metacloroperbenzoico
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOD	d4-metanol
	MeI	yoduro de metilo
5	MS3Å	Tamices moleculares 3Å
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	min	minutos
	Ms	Mesilo
	MsCl	Cloruro de mesilo
10	MsO	Mesilato
	MS	Espectro de masas
	MWI	Irradiación con microondas
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
15	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaHMD	Hexametildisilazida de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
20	NIS	N-yodosuccinimida
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear o/n or O/N durante la noche
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	Pd(dppf)Cl ₂ .DCM	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
	PPAA	Anhídrido cíclico del ácido 1-propanefosfónico
25	Pd(OH) ₂	Dihidróxido de paladio
	pe	Éter de petróleo
	PG	grupo protector
	PMB	para-metoxibencilo
	p.o	per os (administración oral)
30	ppm	partes por millón
	prep HPLC	cromatografía líquida preparativa de alta resolución
	prep TLC	cromatografía preparativa en capa fina ácido
	p-TsOH	para-toluenosulfónico
	PyBOP	(benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
35	QD o q.d.	quaque die (una vez al día)
	RBF	matraz de fondo redondo
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa
	Rt o RT	temperatura ambiente
	SEM	(trimetilsilil)etoximetilo
40	SEMCI	cloruro de (trimetilsilil)etoximetilo
	SFC	cromatografía supercrítica
	SGC	cromatografía en gel de sílice
	STAB	triacetoxi borohidruro de sodio
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
45	TBME	tert-butil metil éter
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TfO	triflato
	THF	tetrahidrofurano
50	THP	tetrahidropirano
	TID o t.i.d	ter in die (tres veces al día)
	TLC	cromatografía en capa fina
	TMSCI	cloruro de trimetilsililo
	Ts	tosyl
55	TsOH	ácido tósico
	UV	ultravioleta

Esquema 1**Esquema 2**

presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar como dioxano/agua, a temperatura elevada para dar el nuevo sustituyente R_6 deseado (es decir, reacción de Suzuki). Por ejemplo, como se representa en el Esquema 3, si la reacción de Suzuki se lleva a cabo con un derivado de éster borónico que lleva un grupo formilo, se puede realizar una modificación adicional mediante una reacción de aminación reductora con aminas primarias y secundarias (por ejemplo, morfolina, dimetilamina) para introducir grupos amina.

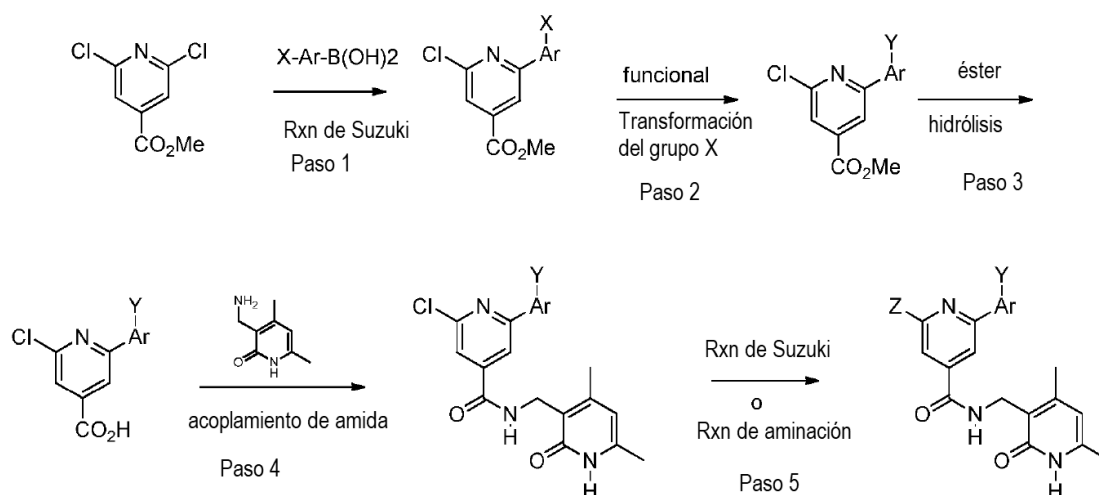
Esquema 3



Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R_7 , podría emplearse una modificación química adicional posterior a la Etapa 6 del Esquema 1 para convertir el sustituyente R_7 en un sustituyente R_7 alternativo. Por ejemplo, un grupo amino protegido contenido en R_7 puede someterse a una reacción de desprotección (por ejemplo, escisión del grupo Boc) para dar grupos amino libres. Dichos grupos amino libres pueden someterse a reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.

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

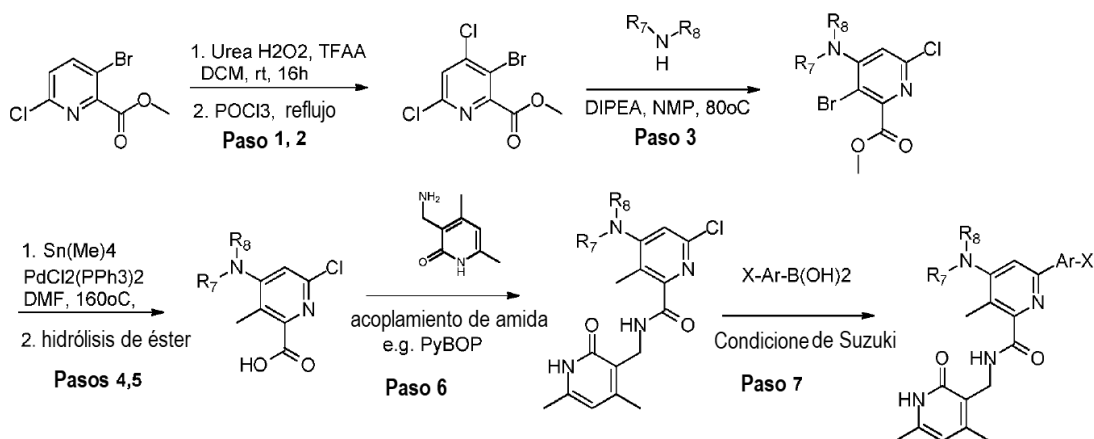
Esquema 4



El esquema 5 muestra la síntesis general de 6-aril-3-metil-picolinamidas que tienen grupos monoalquilamino o dialquilamino en la posición 4. Partiendo de la oxidación del 3-bromo-6-cloropicolinato de metilo al N-óxido seguido de cloración con oxícloruro de fósforo, se obtiene el 3-bromo-4,6-dicloropicolinato de metilo. El grupo 4-cloro puede sustituirse selectivamente con diversas mono y dialquil aminas que también pueden contener grupos funcionales o funcionales protegidos que pueden desmascarse en una etapa posterior. La metilación catalizada por paladio con tetrametilestaño seguida de hidrólisis de éster y acoplamiento de amida con 3-(aminometil)-piridin-2(1H)-onas

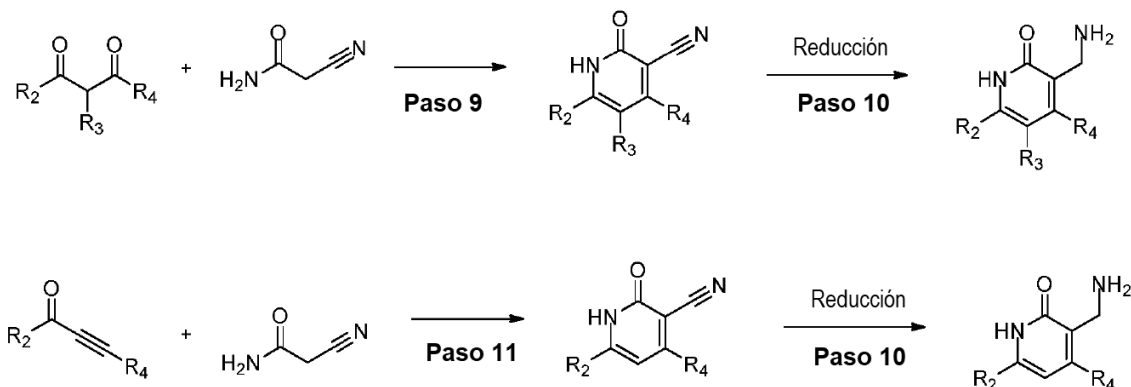
apropiadas produce penúltimos intermedios de 2-cloro piridina. El grupo de reacción de acoplamiento de Suzuki de estos intermedios con ácidos aril borónicos da como resultado la sustitución del grupo 2-cloro por un grupo arilo. Por tanto, esto produce 6-aryl-3-metil-picolinamidas que tienen grupos monoalquilamino o dialquilamino en la posición 4. El grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo funcional X que permanece en el producto final o se convierte en otro grupo por desprotección o reacción de conversión de grupo funcional, por ejemplo, aminación reductora.

Esquema 5



Las síntesis generales de intermedios de 3-(aminometil)-piridin-2(1H)-onas para la reacción de acoplamiento de amida del Esquema 1 se representan en el Esquema 6 a continuación. En un método, se puede condensar una dicetona con 2-cianoacetamida en presencia de un reactivo apropiado como acetato de piperidina en un disolvente polar como etanol para proporcionar una cianopiridona (Paso 9). En otro método, cuando R₃ es H, se puede condensar una alquil cetona apropiadamente sustituida con 2-cianoacetamida en presencia de un reactivo apropiado tal como acetato de piperidina en un disolvente polar tal como etanol para proporcionar una cianopiridona (Paso 11). El grupo ciano se puede reducir en condiciones apropiadas tales como hidrogenación en presencia de níquel Raney catalítico en un disolvente polar tal como amonio en metanol para proporcionar la amina (Paso 10).

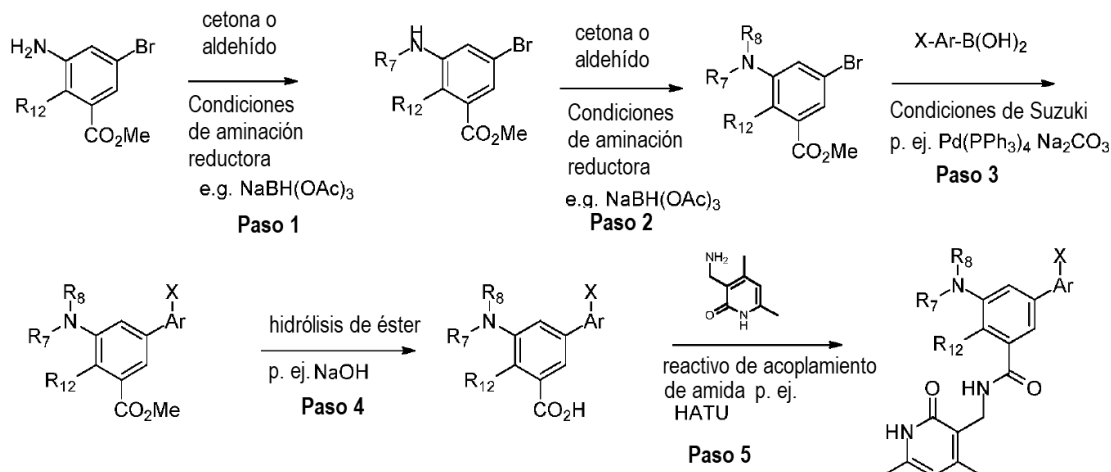
Esquema 6



Además, dependiendo de la naturaleza del grupo R₂, R₃ o R₄, se pueden emplear modificaciones químicas adicionales para convertir cada uno de ellos independientemente en un sustituyente alternativo. Un muestreo representativo de tales modificaciones puede incluir hidrogenación, eliminación de grupos protectores seguida de reacciones de acoplamiento de amidas adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora y reacciones de alquilación. El Esquema 4 representa una variante de la ruta de síntesis general del Esquema 1 basada en materiales de partida de 3-amino-5-bromo-benzoato de metilo 2-sustituidos (el sustituyente es un grupo R₁₂). Estos materiales de partida se pueden preparar a su vez a partir de ácidos 3-nitro-benzoicos 2-sustituidos que están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante nitración de ácidos benzoicos 2-sustituidos. Por tanto, la bromación de ácidos 3-nitro-benzoicos 2-sustituidos con un reactivo adecuado como 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona produce los ácidos 3-nitro-5-bromobenzoicos 2-sustituidos apropiados. A continuación, se pueden implementar secuencialmente una variedad de métodos de esterificación y luego de

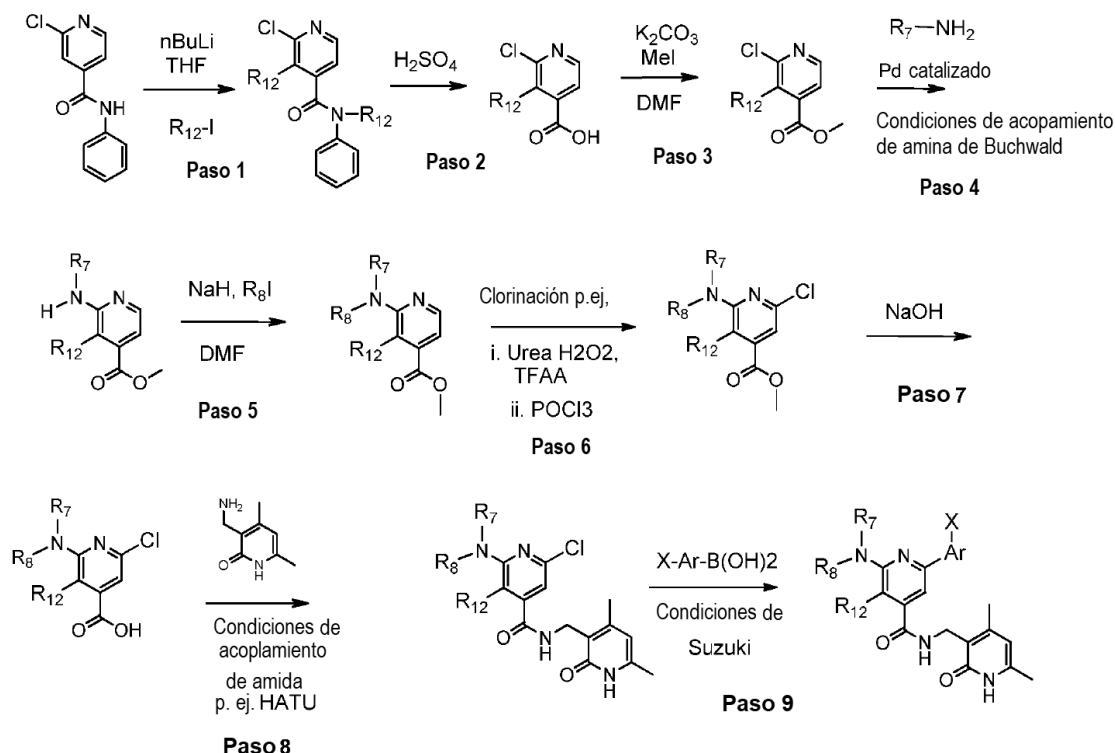
reducción de grupos nitro para preparar los materiales de partida 3-amino-5-bromo-benzoato de metilo 2-sustituidos a partir de los ácidos 3-nitro-5-bromo-benzoicos 2-sustituidos.

Esquema 7

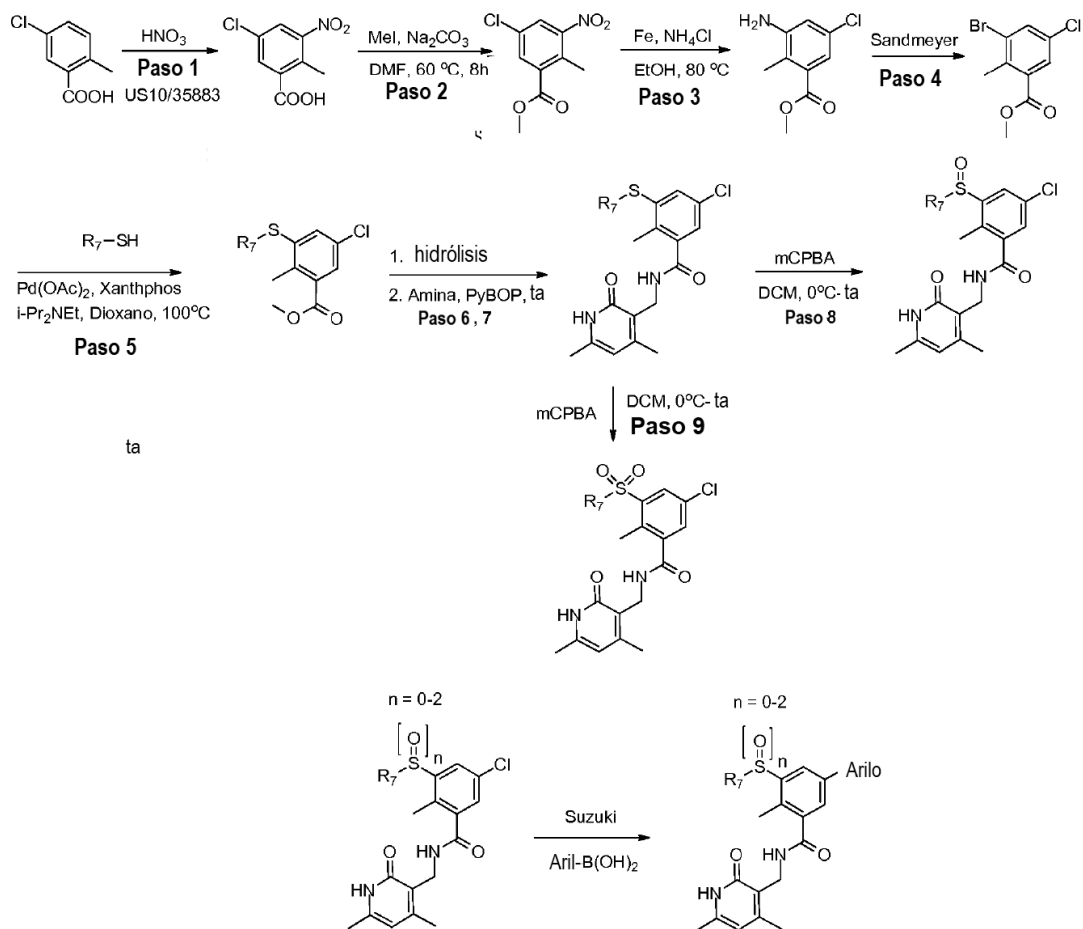


Como se muestra en el Esquema 7, el grupo R_7 se puede introducir a partir de 3-amino-5-bromo-benzoatos de metilo 2-sustituidos en el paso 1 usando una aminación reductora con una cetona R_7 apropiada o aldehído R_7 en presencia de un agente reductor apropiado tal como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico tal como ácido acético en un disolvente apropiado tal como metanol. De manera similar, los grupos R_8 se pueden introducir en el paso 2 mediante aminación reductora con R_8 -cetona o R_8 -aldehído en presencia de un agente reductor apropiado como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico como ácido acético en un disolvente apropiado como metanol. Alternativamente, se puede introducir una variedad de grupos R_8 mediante alquilación usando R_8 -LG, donde LG es un grupo saliente como el yodo, en presencia de una base suave como el carbonato de cesio en un disolvente polar apropiado como el acetonitrilo a una temperatura apropiada tal como $80^\circ C$. En el paso 3, los grupos arilo correspondientes a R_6 pueden introducirse mediante la reacción de Suzuki del bromuro intermedio con un derivado de éster o ácido aril borónico apropiado, por ejemplo, $X-Ar-B(OH)_2$, en presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como dioxano/agua, a temperatura elevada. El grupo X en $X-Ar-B(OH)_2$ puede ser un sustituyente completamente elaborado en el anillo arilo o puede ser un grupo funcional que puede convertirse en otro grupo mediante la modificación del grupo funcional. Una muestra representativa de tales modificaciones podría incluir hidrogenación, eliminación de grupos protectores seguida de reacciones de acoplamiento de amidas adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. Por ejemplo, si la reacción de Suzuki se lleva a cabo con un derivado de ácido borónico que lleva un grupo formilo, se puede realizar una modificación adicional mediante una reacción de aminación reductora con aminas primarias y secundarias (por ejemplo, morfolina, dimetilamina) para introducir grupos amina. En la Etapa 4, la unidad estructural éster se puede hidrolizar al ácido correspondiente usando una base adecuada tal como hidróxido de sodio en un disolvente polar tal como etanol. En la paso 5, el ácido puede someterse a una reacción de acoplamiento de amida estándar, después de lo cual se añadiría la amina apropiada junto con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado tal como PYBOP en un disolvente adecuado tal como DMSO para dar la amida deseada. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R_7 , podría emplearse una modificación química adicional posterior al paso 5 del Esquema 4 para convertir el sustituyente R_7 en un sustituyente R_7 alternativo. Por ejemplo, un grupo amino protegido contenido en R_7 puede someterse a una reacción de desprotección (por ejemplo, escisión del grupo Boc) para dar grupos amino libres. Dichos grupos amino libres pueden someterse a reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.

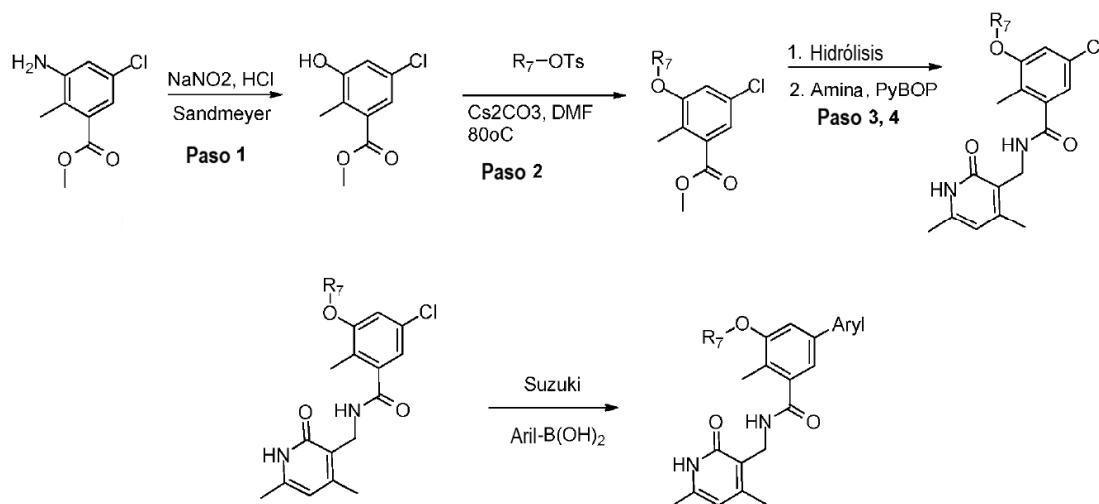
El siguiente esquema 8 representa la síntesis general de 2-monoalquilamino y 2-dialquilmino-3-sustituido-6-aril-isonicotinamidas en donde el sustituyente 3 corresponde a R_{12} y el grupo 6-arilo corresponde a R_6 . Fórmula I en el paso 1, el sustituyente 3 puede introducirse mediante el método descrito por Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708, por metalación de 2-cloro-isonicotinanilida con n-butil litio seguido de atrapamiento con un yoduro de alquilo tal como yoduro de metilo o aldehído u otro grupo electrófilo.

Esquema 8

En los casos en los que el reactivo de captura produce un sustituyente con un grupo funcional, este grupo puede enmascararse o convertirse en otro grupo funcional compatible con las etapas químicas posteriores. En la etapa 2, la hidrólisis de anilida amida en condiciones ácidas estándar puede realizarse seguida de síntesis de éster metílico en condiciones estándar, por ejemplo, como se muestra con yoduro de metilo y la base de los isonicotinatos 2-cloro-3-sustituídos de metilo correspondientes. En la Etapa 4, se puede introducir un grupo alquilamino mediante la reacción de acoplamiento de Buchwald de una monoalquilamina R_7NH_2 con los isonicotinatos metil 2-cloro-3-sustituídos. Esta reacción tiene muchos precedentes para diversos sistemas de 2-cloropiridina en la literatura química. En un paso 5 opcional para compuestos de dialquilamino, los grupos R_8 pueden introducirse mediante aminación reductora con R_8 -cetona o R_8 -aldehído en presencia de un agente reductor apropiado como cianoborohidruro de sodio y ácido catalítico como ácido acético en un disolvente apropiado como metanol. Alternativamente, se puede introducir una variedad de grupos R_8 mediante alquilación usando $\text{R}_8\text{-LG}$, donde LG es un grupo saliente como el yodo, en presencia de una base suave como el carbonato de cesio en un disolvente polar apropiado como el acetonitrilo a una temperatura apropiada, como 80°C . En el paso 6, la oxidación al N-óxido seguida de cloración con oxiclورو de fósforo da isonicotinatos sustituidos con 6-cloro-2-mono o dialquilamino-3 de metilo. En el paso 7, la unidad estructural de éster se puede hidrolizar al ácido correspondiente usando una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente polar, tal como etanol. En el paso 8, el ácido puede someterse a una reacción estándar de acoplamiento de amida, después de lo cual se añadiría la amina apropiada o la 3-(aminometil)-piridin-2(1H)-ona sustituida junto con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado como PYBOP en un disolvente adecuado tal como DMSO para dar la amida deseada. En el paso 9, los grupos arilo correspondientes a R_6 se pueden introducir mediante la reacción de Suzuki del bromuro intermedio con un derivado de éster o ácido aril borónico apropiado, por ejemplo, X-Ar-B(OH)_2 , en presencia de una base suave y un catalizador de paladio en un disolvente polar tal como dioxano/agua, a temperatura elevada. El grupo X en X-Ar-B(OH)_2 puede ser un sustituyente completamente elaborado en el anillo arilo o puede ser un grupo funcional que puede convertirse en otro grupo mediante la modificación del grupo funcional. Una muestra representativa de tales modificaciones podría incluir hidrogenación, eliminación de grupos protectores seguida de reacciones de acoplamiento de amidas adicionales, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación. Por ejemplo, si la reacción de Suzuki se lleva a cabo con un derivado de ácido borónico que lleva un grupo formilo, se puede realizar una modificación adicional mediante una reacción de aminación reductora con aminas primarias y secundarias (por ejemplo, morfolina, dimetilamina) para introducir grupos amina. Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R_7 , se pueden emplear etapas de modificación química adicionales para convertir el sustituyente R_7 en un sustituyente R_7 alternativo. Por ejemplo, un grupo amino protegido contenido en R_7 puede someterse a una reacción de desprotección (por ejemplo, escisión del grupo Boc) para dar grupos amino libres. Dichos grupos amino libres pueden someterse a reacciones de aminación reductora o reacciones de alquilación para dar aminas sustituidas.

Esquema 9

El esquema 9 representa una síntesis de análogos de arilo modificados siguiendo una ruta general que utiliza una química bien establecida. Comenzando con un ácido benzoico sustituido como el ácido 5-cloro-2-metilbenzoico, la nitración usando condiciones estándar como el tratamiento con H_2SO_4 conc. y HNO_3 conc. puede proporcionar el análogo nitro. La esterificación del ácido se puede lograr usando un agente alquilante como yoduro de metilo en presencia de una base como carbonato de sodio en un disolvente polar como DMF. El grupo nitro se puede reducir usando condiciones tales como hierro y cloruro de amonio en un disolvente prótico tal como etanol con calentamiento a una temperatura tal como 80°C. La anilina resultante se puede convertir en un bromuro usando una reacción de Sandmeyer, tal tratamiento con CuBr_2 y nitrito de *t*-butilo en un disolvente como acetonitrilo. Se puede lograr un acoplamiento catalizado por paladio de un tiol con el bromuro utilizando una fuente de paladio como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando como Xantphos en presencia de una base como *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente como 1,4-dioxano opcionalmente calentado a una temperatura tal como 100°C. El éster se puede hidrolizar con una base acuosa como NaOH en agua. El ácido resultante se puede acoplar a la 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona usando condiciones estándar de acoplamiento de aminoácidos tales como PyBOP en DMSO. El tioéter resultante se puede oxidar al correspondiente sulfóxido o sulfona usando los equivalentes apropiados de un oxidante como *m*-CPBA en un disolvente como DCM. Pueden incorporarse sustituyentes arilo usando acoplamientos de paladio tales como una reacción de Suzuki como se describe anteriormente.

Esquema 10

El esquema 10 representa una síntesis de análogos de arilo modificados siguiendo una ruta general que utiliza una química bien establecida. Comenzando con una anilina sustituida como metil 3-amino-5-cloro-2-metilbenzoato, la anilina se puede convertir en un fenol usando una reacción de Sandmeyer como el tratamiento con una solución acuosa de NaNO_2 en un ácido acuoso como 50% H_2SO_4 . El fenol puede alquilarse usando un agente alquilante como tetrahidro-2H-piran-4-il 4-metilbencenosulfonato en presencia de una base apropiada como carbonato de cesio en un disolvente polar como DMF opcionalmente calentando a una temperatura como 80°C . El éster se puede hidrolizar con una base acuosa como NaOH en agua. El ácido resultante se puede acoplar a la 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona usando condiciones estándar de acoplamiento de aminoácidos tales como PyBOP en DMSO. Pueden incorporarse sustituyentes arilo usando acoplamientos de paladio tales como una reacción de Suzuki como se describe anteriormente.

3. Uso en métodos de tratamiento

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de histona metiltransferasa de EZH2 o un mutante de la misma y, en consecuencia, la presente invención proporciona métodos para tratar afecciones y enfermedades en el curso de las cuales se puede influir modulando el estado de metilación de histonas u otras proteínas, en el que dicho estado de metilación está mediado al menos en parte por la actividad de EZH2. En un aspecto de la invención, ciertos compuestos descritos en este documento son candidatos para tratar o prevenir ciertas afecciones y enfermedades. La modulación del estado de metilación de las histonas puede, a su vez, influir en el nivel de expresión de genes diana activados por metilación y/o genes diana suprimidos por metilación. El método incluye administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable o del mismo.

El trastorno en el que interviene la metilación de proteínas mediada por EZH2 puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento del cáncer o precáncer, el curso del cual se puede influir modulando la metilación de proteínas mediada por EZH2, o, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de dicho cáncer o precáncer. Los cánceres de ejemplo que pueden tratarse incluyen linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin, linfoma folicular (FL) y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL); melanoma; y leucemia, incluida la CML. Una condición precancerosa de ejemplo incluye el síndrome mielodisplásico (MDS; anteriormente conocido como preleucemia).

La presente divulgación también proporciona métodos de protección contra un trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por EZH2 juega un papel en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo o solvato del mismo, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. El trastorno puede ser cáncer, por ejemplo, cáncer en el que juega un papel la metilación de proteínas mediada por EZH2. La presente divulgación también proporciona el uso del compuesto de la presente invención, o una sal, éster, polimorfo, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable o del mismo, para la preparación de un medicamento útil para la prevención de un trastorno de proliferación celular asociado, al menos en parte, con metilación de proteínas mediada por EZH2.

Los compuestos de esta pueden o pueden usarse para modular la metilación de proteínas (por ejemplo, histonas), por ejemplo, para modular la actividad de la enzima histona metiltransferasa o histona desmetilasa. Al menos algunos de

los compuestos de pueden usarse *in vivo* o *in vitro* para modular la metilación de proteínas. Se ha informado que la metilación de histonas está involucrada en la expresión aberrante de ciertos genes en cánceres y en el silenciamiento de genes neuronales en células no neuronales. Al menos algunos compuestos descritos en el presente documento son candidatos adecuados para tratar estas enfermedades, es decir, para disminuir la metilación o restaurar la metilación aproximadamente a su nivel en las células normales homólogas.

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

Como se usa en este documento, un "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene un trastorno en el que la metilación de proteínas mediada por EZH2 juega un papel, o un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar tal trastorno en relación con la población en general. Un sujeto que lo necesite puede tener una condición precancerosa. Preferiblemente, un sujeto que lo necesite tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, un ser humano o un mamífero no humano apropiado, tal como un primate, ratón, rata, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o cerdo. El sujeto también puede ser un pájaro o un ave. En una realización, el mamífero es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "trastorno de proliferación celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de células puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad no deseada, que puede ser cancerosa o no. Los trastornos proliferativos celulares de ejemplo que pueden tratarse con los compuestos de la invención abarcan una variedad de afecciones en las que se desregula la división celular. Los trastornos proliferativos de células de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, neoplasias, tumores benignos, tumores malignos, afecciones precancerosas, tumores *in situ*, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas y células que se dividen rápidamente. El término "célula que se divide rápidamente", como se usa en el presente documento, se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor de lo que se espera u observa entre las células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno de proliferación celular incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno de proliferación celular incluye el cáncer. Los métodos y usos proporcionados en este documento pueden usarse o pueden usarse para tratar o aliviar un síntoma de cáncer o para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o neoplasias malignas. Una "célula precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno de proliferación celular que es un precáncer o una condición precancerosa. Una "célula de precáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno de proliferación celular que es un cáncer. Puede usarse cualquier medio de medición reproducible para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante tipificación histológica o clasificación de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante el uso de marcadores moleculares apropiados.

Las afecciones o trastornos no cancerosos de ejemplo que pueden tratarse usando uno o más compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; condiciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras condiciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; sepsis por gramnegativos; síndrome de choque tóxico; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; afección pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; reestenosis; malaria cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; trauma neural; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome del disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; reestenosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, como osteoporosis; reacción de injerto contra huésped; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de la influenza y citomegalovirus; y diabetes mellitus.

Los cánceres de ejemplo que pueden tratarse usando uno o más compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de vías biliares intrahepáticas, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer cerebral, tumor cerebral, glioma de tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodermiales primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico y de la vía visual, cáncer de mama, adenomas/carcinomas bronquiales, tumor carcinoide, gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del

sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, micosis fungoide, síndrome sezario, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de ojo, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor ovárico de células germinales, trofoblástico gestacional glioma tumoral, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer agudo leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, cáncer de lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer de boca, cáncer de cavidad oral, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de seno paranasal y nasal, cáncer de cavidad, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer de recto, pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, tumores de sarcoma de la familia de Ewing, Sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de útero, sarcoma de útero, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

Un "trastorno de proliferación celular del sistema hematológico" es un trastorno de proliferación celular que implica células del sistema hematológico. Un trastorno de proliferación celular del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastocitos, mielodisplasia, gammapatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielocítica crónica, trombocitopenia esencial agnógena y mieloidemia. Un trastorno de proliferación celular del sistema hematológico puede incluir hiperplasia, displasia y metaplasia de células del sistema hematológico. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno de proliferación de células hematológicas de la presente invención, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas infantiles y linfomas de origen linfocítico y cutáneo), leucemia (incluyendo leucemia infantil, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides y neoplasias de mastocitos.

Un "trastorno de proliferación celular del pulmón" es un trastorno de proliferación celular que implica células del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Los trastornos de proliferación celular del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, una condición precáncer o precancerosa del pulmón, crecimientos o lesiones benignos del pulmón y crecimientos o lesiones malignos del pulmón, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos del cuerpo distintos del pulmón. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar cáncer de pulmón o trastornos proliferativos de células del pulmón, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer de pulmón de células pequeñas ("SCLC"), cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, carcinoma de células adenoescamosas y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede incluir "carcinoma de cicatriz", carcinoma bronquioalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes y carcinoma neuroendocrino de células grandes. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructura (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Los trastornos de proliferación celular del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, afecciones precancerosas del pulmón. Los trastornos de proliferación celular del pulmón pueden incluir

hiperplasia, metaplasia y displasia del pulmón. Los trastornos de proliferación celular del pulmón pueden incluir hiperplasia inducida por asbesto, metaplasia escamosa y metaplasia mesotelial reactiva benigna. Los trastornos de proliferación celular del pulmón pueden incluir el reemplazo del epitelio columnar con epitelio escamoso estratificado y displasia de la mucosa. Las personas expuestas a agentes ambientales nocivos inhalados, como el humo del cigarrillo y el asbesto, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar trastornos proliferativos de células pulmonares. Las enfermedades pulmonares previas que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrosante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonitis intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante y enfermedad de Hodgkin.

Un "trastorno de proliferación celular del colon" es un trastorno de proliferación celular que implica células del colon. Preferiblemente, el trastorno de proliferación celular del colon es cáncer de colon. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar cáncer de colon o trastornos proliferativos de células del colon, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer de colon. El cáncer de colon puede incluir cánceres de colon esporádicos y hereditarios. El cáncer de colon puede incluir neoplasias de colon malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células adenoescamosas. El cáncer de colon puede asociarse con un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon puede ser causado por un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil.

Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del colon. Los trastornos de proliferación celular del colon pueden incluir cáncer de colon, afecciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno de proliferación celular del colon puede incluir adenoma. Los trastornos de proliferación celular del colon se pueden caracterizar por hiperplasia, metaplasia y displasia del colon. Las enfermedades de colon previas que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del colon pueden incluir cáncer de colon previo. La enfermedad actual que puede predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos de células del colon puede incluir la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Un trastorno de proliferación celular del colon puede asociarse con una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC. Un individuo puede tener un riesgo elevado de desarrollar un trastorno de proliferación celular del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC.

Un "trastorno de proliferación celular del páncreas" es un trastorno de proliferación celular que implica células del páncreas. Los trastornos de proliferación celular del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a las células pancreáticas. Los trastornos proliferativos de células del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, una condición precáncer o precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas y displasia del páncreas, crecimientos o lesiones benignos del páncreas y crecimientos o lesiones malignos del páncreas y metástasis lesiones en tejidos y órganos del cuerpo distintos del páncreas. El cáncer de páncreas incluye todas las formas de cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico de células gigantes, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma de células grandes no clasificado, carcinoma de células pequeñas, pancreatoblastoma, papiloma neoplasia y cistadenoma seroso. El cáncer de páncreas también puede incluir neoplasias pancreáticas que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructura (por ejemplo, tipos celulares mixtos).

Un "trastorno de proliferación celular de la próstata" es un trastorno de proliferación celular que implica células de la próstata. Los trastornos de proliferación celular de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a las células de la próstata. Los trastornos de proliferación celular de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, un precáncer o condición precancerosa de la próstata, crecimientos o lesiones benignos de la próstata y crecimientos o lesiones malignos de la próstata, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos del cuerpo distintos de la próstata. Los trastornos de proliferación celular de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de próstata.

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

Un "trastorno de proliferación celular del ovario" es un trastorno de proliferación celular que implica células del ovario. Los trastornos de proliferación celular del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos de proliferación celular que afectan a las células del ovario. Los trastornos de proliferación celular del ovario pueden incluir una condición

precáncer o precancerosa del ovario, crecimientos o lesiones benignos del ovario, cáncer de ovario, crecimientos o lesiones malignos del ovario y lesiones metastásicas en tejidos y órganos del cuerpo distintos del ovario. Los trastornos de proliferación celular de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de células del ovario.

Un "trastorno de proliferación celular de la mama" es un trastorno de proliferación celular que implica células de la mama. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células mamarias. Los trastornos de proliferación celular de la mama pueden incluir cáncer de mama, una condición precáncer o precancerosa de la mama, crecimientos o lesiones benignos de la mama y crecimientos o lesiones malignos de la mama, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos del cuerpo distintos de la mama. Los trastornos de proliferación celular de la mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la mama.

Un trastorno de proliferación celular de la mama puede ser una afección precancerosa de la mama. Las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar una condición precancerosa de la mama. Una condición precancerosa de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), neoplasia lobulillar y crecimiento o lesión de la mama en estadio 0 o grado 0 (por ejemplo, cáncer de mama en estadio 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*). Una condición precancerosa de la mama se puede estadiar de acuerdo con el esquema de clasificación TNM aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde al tumor primario (T) se le ha asignado una etapa de T0 o Tis; y donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una etapa de N0; y donde a la metástasis a distancia (M) se le ha asignado una etapa de M0.

El trastorno de proliferación celular de la mama puede ser cáncer de mama. En un aspecto, las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar el cáncer de mama o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. El cáncer de mama puede incluir todas las formas de cáncer de mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los que la mama está involucrada por otros tumores como linfoma, sarcoma o melanoma. El cáncer de mama puede incluir carcinoma de mama, carcinoma ductal de mama, carcinoma lobulillar de mama, carcinoma indiferenciado de mama, cistosarcoma filodes de mama, angiosarcoma de mama y linfoma primario de mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama en estadio I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma ductal de mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo *in situ* con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio y un carcinoma ductal de mama con un tipo histológico seleccionado del grupo que consiste en comedón, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltrado linfocítico, papilar, escirro y tubular. El carcinoma lobulillar de mama puede incluir carcinoma lobulillar invasivo con componente predominante *in situ*, carcinoma lobulillar invasivo y carcinoma lobulillar infiltrante. El cáncer de mama puede incluir la enfermedad de Paget, la enfermedad de Paget con carcinoma intraductal y la enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de mama que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructura (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Puede usarse un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, para tratar el cáncer de mama, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en una mujer. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en una mujer premenopáusica o en una mujer posmenopáusica. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto igual o mayor de 30 años, o en un sujeto menor de 30 años. Ha surgido un cáncer de mama que se va a tratar en un sujeto igual o mayor de 50 años, o en un sujeto menor de 50 años. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto igual o mayor de 70 años, o en un sujeto menor de 70 años.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2 o p53. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse como que tiene una amplificación del gen HER2/neu, que sobreexpresa HER2/neu, o que tiene un nivel bajo, intermedio o alto de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse para un marcador seleccionado del grupo que consiste en receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA15-3, CA 27-29 y c-Met. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como ER desconocido, rico en ER o pobre en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse como ER negativo o ER positivo. La tipificación ER de un cáncer de mama se puede realizar por cualquier medio reproducible. La tipificación ER de un cáncer de mama se puede realizar como se establece en Onkologie 27: 175-179 (2004). Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse como PR desconocido, rico en PR o pobre en PR. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse como PR negativo o PR positivo. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse como receptor positivo o receptor negativo. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tipificarse como asociado con niveles elevados en sangre de CA 15-3, CA 27-29 o ambos.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela (SLN) negativa. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama asociado con una biopsia positiva del ganglio linfático centinela (SLN). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, donde los ganglios linfáticos axilares se han estadiado mediante

- cualquier método aplicable. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha tipificado con un estado nodal negativo (por ejemplo, ganglio negativo) o un estado nodal positivo (por ejemplo, ganglio positivo). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que ha hecho metástasis a otras partes del cuerpo. Un cáncer de mama que se va a tratar puede clasificarse como que ha hecho metástasis en una ubicación seleccionada del grupo que consiste en hueso, pulmón, hígado o cerebro. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar de acuerdo con una característica seleccionada del grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recién diagnosticado, recurrente e inoperable.
- Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar o prevenir un trastorno de proliferación celular de la mama, o para tratar o prevenir el cáncer de mama, en un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general, o se utiliza para identificar candidatos adecuados para tales fines. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares o antecedentes personales de cáncer de mama. Un sujeto con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino que tiene una línea germinal o una mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o en ambos. Un sujeto con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares de cáncer de mama y una línea germinal o mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es una mujer mayor de 30 años, mayor de 40 años, mayor de 50 años, mayor de 60 años, mayor de 70 años, mayor de 80 años, o mayor de 90 años. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), neoplasia lobulillar o un crecimiento en estadio 0 o lesión de la mama (por ejemplo, cáncer de mama en estadio 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*).
- Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar histológicamente de acuerdo con el sistema Scarff-Bloom-Richardson, en el que a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación de recuento de mitosis de 1, 2 o 3; una puntuación de pleiomorfismo nuclear de 1, 2 o 3; una puntuación de formación de túbulos de 1, 2 o 3; y una puntuación total de Scarff-Bloom-Richardson de entre 3 y 9. A un cáncer de mama que se va a tratar se le puede asignar un grado de tumor de acuerdo con el International Consensus Panel on the Treatment of Breast Cancer seleccionado del grupo que consta de grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3 o grado 3.
- Un cáncer que se va a tratar puede clasificarse según el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde al tumor (T) se le ha asignado una etapa de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c o T4d; y donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una etapa de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b o N3c; y donde a la metástasis distante (M) se le puede asignar una etapa de MX, M0 o M1. Un cáncer que se va a tratar puede clasificarse según la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) como Estadio I, Estadio IIA, Estadio IIB, Estadio IIIA, Estadio IIIB, Estadio IIIC o Estadio IV. A un cáncer que se va a tratar se le puede asignar un grado de acuerdo con una clasificación del AJCC como Grado GX (por ejemplo, el grado no se puede evaluar), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se va a tratar puede ser en etapas según una clasificación patológica del AJCC (pN) de pNX, pN0, pN0 (I-), pN0 (I+), pN0 (mol-), pN0 (mol+), pN1, pN1 (mi), pN1a, pN1b, pN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b o pN3c.
- Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es menor o igual a aproximadamente 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que tiene un diámetro de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 centímetros. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor o igual a aproximadamente 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que tiene más de 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por su apariencia microscópica como bien diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado o indiferenciado. Un cáncer que se va a tratar puede clasificarse por su apariencia microscópica con respecto al recuento de mitosis (por ejemplo, cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (por ejemplo, cambio en las células). Un cáncer que se va a tratar puede clasificarse por su apariencia microscópica como asociado con áreas de necrosis (por ejemplo, áreas de células moribundas o en degeneración). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como que tiene un cariotipo anormal, que tiene un número anormal de cromosomas o que tiene uno o más cromosomas de apariencia anormal. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como aneuploide, triploide, tetraploide o con ploidía alterada. Un cáncer que se va a tratar puede clasificarse como que tiene una translocación cromosómica, o una eliminación o duplicación de un cromosoma completo, o una región de eliminación, duplicación o amplificación de una parte de un cromosoma.
- Un cáncer que se va a tratar puede evaluarse mediante citometría de ADN, citometría de flujo o citometría de imagen. Un cáncer que se va a tratar puede tipificarse como que tiene 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de células en la etapa de síntesis de la división celular (por ejemplo, en fase S de división celular). Un cáncer que se va a tratar puede tipificarse como que tiene una fracción de fase S baja o una fracción de fase S alta.
- Como se usa en este documento, una "célula normal" es una célula que no puede clasificarse como parte de un "trastorno de proliferación celular". Una célula normal carece de un crecimiento anormal o no regulado, o de ambos,

que pueden conducir al desarrollo de una condición o enfermedad no deseada. Preferiblemente, una célula normal posee mecanismos de control de punto de control del ciclo celular que funcionan normalmente.

Como se usa en el presente documento, "poner en contacto una célula" se refiere a una condición en la que un compuesto u otra composición de material está en contacto directo con una célula, o está lo suficientemente cerca para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

Como se usa en este documento, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente divulgación, o una sal, éster, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que ha sido o será probado en uno o más ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo*, para determinar si es probable que ese compuesto provoque una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscado por un investigador o médico. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente divulgación, o una sal, éster, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular. La respuesta o efecto biológico también puede incluir un cambio en la proliferación o crecimiento celular que ocurre *in vitro* o en un modelo animal, así como otros cambios biológicos que son observables *in vitro*. Los ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, entre otros, ensayos de actividad enzimática, ensayos de cambio de movilidad electroforética, ensayos de genes indicadores, ensayos de viabilidad celular *in vitro* y los ensayos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "monoterapia" se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que lo necesita. Preferiblemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo. Por ejemplo, monoterapia contra el cáncer con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para un sujeto que necesite tratamiento contra el cáncer. La monoterapia puede contrastarse con la terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferiblemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. La monoterapia con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, puede ser más eficaz que la terapia de combinación para inducir un efecto biológico deseado.

Como se usa en el presente documento, "que trata" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención o una sal, o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo animal.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, podría o también puede usarse para prevenir una enfermedad, afección o trastorno relevante, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales propósitos. Como se usa en el presente documento, "que previene" o "prevenir" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de dicha enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "aliviar" pretende describir un proceso mediante el cual se reduce la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. Es importante destacar que un signo o síntoma se puede aliviar sin eliminarlo. La administración de composiciones farmacéuticas de la invención puede conducir a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere la eliminación. Se debe esperar que las dosis efectivas disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno como el cáncer, que puede ocurrir en múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad del cáncer disminuye en al menos una de las múltiples ubicaciones.

Como se usa en el presente documento, el término "gravedad" pretende describir el potencial del cáncer para transformarse de un estado precanceroso o benigno a un estado maligno. Alternativamente, o además, la gravedad está destinada a describir una etapa del cáncer, por ejemplo, de acuerdo con el sistema TNM (aceptado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o por otro art- métodos reconocidos. El estadio del cáncer se refiere a la extensión o gravedad del cáncer, según factores como la ubicación del tumor primario, el tamaño del tumor, la cantidad de tumores y la afectación de los ganglios linfáticos (diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos). Alternativamente, o además, se pretende que la gravedad describa el grado del tumor mediante métodos reconocidos en la técnica (consulte el National Cancer Institute, www.cancer.gov). El grado del tumor es un sistema que se usa para clasificar las células cancerosas en términos de qué tan anormales se ven bajo un microscopio y qué tan rápido es probable que el tumor crezca y se disemine. Se consideran muchos factores al determinar el grado del tumor, incluida la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos que se utilizan para determinar el grado del tumor varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también llamado diferenciación, que se refiere a cuánto se parecen las células tumorales a las células normales del mismo tipo de tejido (consulte el National Cancer Institute, www.cancer.gov). Además, la gravedad describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y la forma del núcleo de las células tumorales y al porcentaje de células tumorales que se están dividiendo (consulte el Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov).

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

Además, la gravedad puede describir el número de lugares a los que ha hecho metástasis un tumor primario. Finalmente, la gravedad puede incluir la dificultad de tratar tumores de diversos tipos y ubicaciones. Por ejemplo, los tumores inoperables, aquellos cánceres que tienen mayor acceso a múltiples sistemas corporales (tumores hematológicos e inmunológicos), y aquellos que son más resistentes a los tratamientos tradicionales se consideran más graves. En estas situaciones, prolongar la esperanza de vida del sujeto y/o reducir el dolor, disminuir la proporción de células cancerosas o restringir las células a un sistema, y mejorar el estadio del cáncer/grado tumoral/grado histológico/grado nuclear se considera aliviar un signo o síntoma del cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, dolencia, lesión o que algo no está bien en el cuerpo. La persona que experimenta el síntoma siente o advierte los síntomas, pero es posible que otras personas no los noten fácilmente. Otros se definen como profesionales no sanitarios.

Como se usa en este documento, el término "signo" también se define como una indicación de que algo no está bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como cosas que pueden ser vistas por un médico, enfermero u otro profesional de la salud.

El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden causar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de dónde se encuentre el cáncer, el tamaño del cáncer y cuánto afecte a los órganos o estructuras cercanos. Si un cáncer se propaga (hace metástasis), los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.

A medida que el cáncer crece, comienza a presionar órganos, vasos sanguíneos y nervios cercanos. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas del cáncer. Si el cáncer se encuentra en un área crítica, como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede causar síntomas tempranos.

Pero a veces los cánceres comienzan en lugares donde no causan ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido bastante. Los cánceres de páncreas, por ejemplo, generalmente no crecen lo suficiente como para sentirse desde el exterior del cuerpo. Algunos cánceres de páncreas no causan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de los nervios cercanos (esto causa dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, lo que bloquea el flujo de bilis y provoca una coloración amarillenta de la piel conocida como ictericia. Cuando un cáncer de páncreas causa estos signos o síntomas, por lo general ha alcanzado una etapa avanzada.

Un cáncer también puede causar síntomas como fiebre, fatiga o pérdida de peso. Esto puede deberse a que las células cancerosas consumen gran parte del suministro de energía del cuerpo o liberan sustancias que cambian el metabolismo del cuerpo. O el cáncer puede hacer que el sistema inmunológico reaccione de manera que produzca estos síntomas.

A veces, las células cancerosas liberan sustancias en el torrente sanguíneo que causan síntomas que normalmente no se cree que sean el resultado de cánceres. Por ejemplo, algunos cánceres de páncreas pueden liberar sustancias que provocan la formación de coágulos de sangre en las venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón producen sustancias similares a las hormonas que afectan los niveles de calcio en sangre, afectando los nervios y los músculos y provocando debilidad y mareos.

El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que ocurren cuando están presentes una variedad de subtipos de células cancerosas. La mayoría de las personas con cáncer perderán peso en algún momento debido a su enfermedad. Una pérdida de peso inexplicable (involuntaria) de 10 libras o más puede ser el primer signo de cáncer, en particular los cánceres de páncreas, estómago, esófago o pulmón.

La fiebre es muy común con el cáncer, pero se observa con más frecuencia en la enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afectan el sistema inmunológico y dificultan que el cuerpo combata las infecciones. Con menos frecuencia, la fiebre puede ser un signo temprano de cáncer, como en el caso de leucemia o linfoma.

La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que avanza el cáncer. Sin embargo, puede ocurrir temprano en cánceres como el de leucemia, o si el cáncer está causando una pérdida continua de sangre, como en algunos cánceres de colon o estómago.

El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos cánceres tales como cánceres de huesos o cáncer testicular. Pero la mayoría de las veces el dolor es un síntoma de enfermedad avanzada.

Junto con los cánceres de piel (consulte la siguiente sección), algunos cánceres internos pueden causar signos cutáneos visibles. Estos cambios incluyen piel más oscura (hiperpigmentación), amarilla (ictericia) o roja (eritema); comezón; o crecimiento excesivo de cabello.

Alternativamente, o además, los subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Los cambios en los hábitos intestinales o en la función de la vejiga podrían indicar cáncer. El estreñimiento prolongado, la diarrea o un cambio en el tamaño de las heces pueden ser un signo de cáncer de colon. El dolor al orinar, sangre en la orina o un cambio en la función de la vejiga (como orinar con mayor o menor frecuencia) podrían estar relacionados con el cáncer de vejiga o próstata.

Los cambios en la condición de la piel o la apariencia de una nueva condición de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y parecer llagas que no sanan. Una llaga de larga duración en la boca podría ser un cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, mastican tabaco o beben alcohol con frecuencia. Las llagas en el pene o la vagina pueden ser signos de infección o un cáncer temprano.

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

- 10 Un engrosamiento o un bulto en la mama o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden sentir a través de la piel, principalmente en la mama, los testículos, los ganglios linfáticos (glándulas) y los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser un signo temprano o tardío de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha aumentado de tamaño.

- 15 La indigestión o dificultad para tragar podrían indicar cáncer. Si bien estos síntomas comúnmente tienen otras causas, la indigestión o los problemas para tragar pueden ser un signo de cáncer de esófago, estómago o faringe (garganta).

Los cambios recientes en una verruga o un lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, lunar o peca que cambie de color, tamaño o forma, o que pierda sus bordes definidos, indica el desarrollo potencial de cáncer. Por ejemplo, la lesión cutánea puede ser un melanoma.

- 20 Una tos o ronquera persistente podría ser indicativa de cáncer. Una tos que no desaparece puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de laringe (laringe) o tiroides.

Si bien los signos y síntomas enumerados anteriormente son los más comunes observados con el cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no se enumeran aquí.

- 25 El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una reducción del tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también puede denominarse "regresión tumoral". Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduciría en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el tamaño del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, reducido en un 20% o más; más preferiblemente, reducido en un 30% o más; más preferiblemente, reducido en un 40% o más; incluso más preferiblemente, reducido en un 50% o más; y lo más preferiblemente, reducido en más del 75% o más.

- 30 El tamaño de un tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un tumor se puede medir como el diámetro del tumor.

El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una reducción del volumen del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, el volumen del tumor se reduciría en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el volumen del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, reducido en un 20% o más; más preferiblemente, reducido en un 30% o más; más preferiblemente, reducido en un 40% o más; incluso más preferiblemente, reducido en un 50% o más; y lo más preferiblemente, reducido en más del 75% o más. El volumen tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible.

- 35 40 El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución en el número de tumores. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de tumores se reduciría en un 5% o más en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de tumores se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, reducido en un 20% o más; más preferiblemente, reducido en un 30% o más; más preferiblemente, reducido en un 40% o más; incluso más preferiblemente, reducido en un 50% o más; y lo más preferiblemente, reducido en más del 75%. El número de tumores puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de tumores se puede medir contando los tumores visibles a simple vista o con un aumento específico.

- 45 Preferiblemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduciría en un 5% o más en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, reducido en un 20% o más; más preferiblemente, reducido en un 30% o más; más preferiblemente, reducido en un 40% o más; incluso más preferiblemente, reducido en un 50% o más; y lo más preferiblemente, reducido en más del 75%. El número de lesiones metastásicas puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de lesiones metastásicas se puede medir contando las lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento específico. Preferiblemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x o 50x.

- 50 55 El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe vehículo solo. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia aumentaría en más de 30 días; más preferiblemente, por más

de 60 días; más preferiblemente, por más de 90 días; y lo más preferiblemente, por más de 120 días. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse por cualquier medio reproducible. Puede medirse un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia aumentaría en más de 30 días; más preferiblemente, por más de 60 días; más preferiblemente, por más de 90 días; y lo más preferiblemente, por más de 120 días. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse por cualquier medio reproducible. Puede medirse un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado o puede resultar en un aumento en el tiempo de supervivencia promedio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el tiempo medio de supervivencia aumentaría en más de 30 días; más preferiblemente, por más de 60 días; más preferiblemente, por más de 90 días; y lo más preferiblemente, por más de 120 días. Un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población puede medirse por cualquier medio reproducible. Puede medirse un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración media de supervivencia tras la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe vehículo solo. El tratamiento del cáncer puede resultar o puede resultar en una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la tasa de mortalidad se reduciría en más del 2%; más preferiblemente, en más del 5%; más preferiblemente, en más del 10%; y lo más preferiblemente, en más del 25%. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados puede medirse por cualquier medio reproducible. Puede medirse una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución en la tasa de crecimiento del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de crecimiento del tumor se reduciría en al menos un 5% en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, la tasa de crecimiento tumoral se reduciría en al menos un 10%; más preferiblemente, reducido en al menos un 20%; más preferiblemente, reducido en al menos un 30%; más preferiblemente, reducido en al menos un 40%; más preferiblemente, reducido en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, reducido en al menos un 50%; y lo más preferiblemente, reducido en al menos un 75%. La tasa de crecimiento tumoral puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir de acuerdo con un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.

El tratamiento del cáncer podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución del crecimiento tumoral. Preferiblemente, después del tratamiento, el crecimiento del tumor sería inferior al 5%; más preferiblemente, el crecimiento del tumor sería inferior al 10%; más preferiblemente, menos del 20%; más preferiblemente, menos del 30%; más preferiblemente, menos del 40%; más preferiblemente, menos del 50%; incluso más preferiblemente, menos del 50%; y lo más preferiblemente, menos del 75%. El crecimiento del tumor puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El crecimiento del tumor se mide, por ejemplo, midiendo un aumento en el diámetro de un tumor después de una contracción del tumor anterior que siguió al tratamiento. Una disminución en el crecimiento tumoral está indicada por la falta de reaparición de los tumores después de que se ha detenido el tratamiento.

El tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular puede dar como resultado o puede resultar en una reducción en la tasa de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de proliferación celular se reduciría en al menos un 5%; más preferiblemente, en al menos un 10%; más preferiblemente, en al menos un 20%; más preferiblemente, en al menos un 30%; más preferiblemente, en al menos un 40%; más preferiblemente,

en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, en al menos un 50%; y lo más preferiblemente, al menos en un 75%. La tasa de proliferación celular puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. La tasa de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células en división en una muestra de tejido por unidad de tiempo.

5 El tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular puede dar como resultado o puede resultar en una reducción en la proporción de células en proliferación. Preferiblemente, después del tratamiento, la proporción de células en proliferación se reduciría en al menos un 5%; más preferiblemente, en al menos un 10%; más preferiblemente, en al menos un 20%; más preferiblemente, en al menos un 30%; más preferiblemente, en al menos un 40%; más preferiblemente, en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, en al menos un 50%; y lo más
10 preferiblemente, al menos en un 75%. La proporción de células en proliferación puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. Preferiblemente, la proporción de células en proliferación se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células que se dividen en relación con el número de células que no se dividen en una muestra de tejido. La proporción de células en proliferación puede ser equivalente al índice mitótico.

15 El tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular puede dar como resultado o puede resultar en una disminución del tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduciría en al menos un 5% con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, reducido en al menos un 10%; más preferiblemente, reducido en al menos un 20%; más preferiblemente, reducido en al menos un 30%; más preferiblemente, reducido en al menos un 40%; más preferiblemente, reducido en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, reducido en al menos un 50%; y lo más
20 preferiblemente, reducido en al menos un 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. El tamaño de un área o zona de proliferación celular puede medirse como un diámetro o ancho de un área o zona de proliferación celular.

El tratamiento o la prevención de un trastorno de proliferación celular podría dar como resultado o puede dar como resultado una disminución en el número o proporción de células que tienen una apariencia o morfología anormales.
25 Preferiblemente, después del tratamiento, el número de células que tienen una morfología anormal se reduciría en al menos un 5% con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, reducido en al menos un 10%; más preferiblemente, reducido en al menos un 20%; más preferiblemente, reducido en al menos un 30%; más preferiblemente, reducido en al menos un 40%; más preferiblemente, reducido en al menos un 50%; incluso más preferiblemente, reducido en al menos un 50%; y lo más preferiblemente, reducido en al menos un 75%. Una
30 apariencia o morfología celular anormal puede medirse mediante cualquier medio de medición reproducible. Se puede medir una morfología celular anormal mediante microscopía, por ejemplo, usando un microscopio de cultivo de tejidos invertido. Una morfología celular anormal puede adoptar la forma de pleiomorfismo nuclear.

Como se usa en este documento, el término "selectivamente" significa que tiende a ocurrir con una frecuencia más alta en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones de células. Un
35 compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, puede o puede actuar selectivamente sobre una célula cancerosa o precancerosa pero no sobre una célula normal. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, puede actuar selectivamente para modular una diana molecular (por ejemplo, una proteína diana metiltransferasa) pero no modula significativamente otra diana molecular (por ejemplo, una metiltransferasa de proteína diana). La divulgación también proporciona un
40 método para inhibir selectivamente la actividad de una enzima, como una proteína metiltransferasa. Preferiblemente, un evento ocurre selectivamente en la población A en relación con la población B si ocurre con más de dos veces más frecuencia en la población A en comparación con la población B. Un evento ocurre selectivamente si ocurre con más de cinco veces más frecuentemente en la población A. Un evento ocurre selectivamente si ocurre con una frecuencia diez veces mayor en la población A; más preferiblemente, más de cincuenta veces; incluso más preferiblemente, más
45 de 100 veces; y lo más preferiblemente, más de 1000 veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, se diría que la muerte celular ocurre selectivamente en las células cancerosas si ocurre con más del doble de frecuencia en las células cancerosas en comparación con las células normales.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, podría o puede modular la actividad de una diana molecular (por ejemplo, una proteína diana metiltransferasa). Modular se refiere a
50 estimular o inhibir la actividad de una diana molecular. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 2 veces con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones, pero careciendo únicamente de la presencia de dicho compuesto. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, modula la actividad de una
55 diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones, pero sin solo la presencia de dicho compuesto. La actividad de una diana molecular puede medirse por cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular puede medirse *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, la actividad de una diana molecular puede medirse *in vitro* mediante un ensayo de actividad enzimática o un
60 ensayo de unión de ADN, o la actividad de una diana molecular puede medirse *in vivo* ensayando la expresión de un gen indicador.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, no modula significativamente la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en más de 10% con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones, pero careciendo únicamente de la presencia de dicho compuesto.

Como se usa en este documento, el término "selectivo de isoenzimas" significa inhibición o estimulación preferencial de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (por ejemplo, inhibición o estimulación preferencial de una proteína metiltransferasa isozima alfa en comparación con una proteína metiltransferasa isozima beta). Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, demuestra una diferencia mínima de cuatro veces, preferiblemente una diferencia de diez veces, más preferiblemente una diferencia de cincuenta veces, en la dosis requerida para lograr un efecto biológico. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, demuestra este diferencial en el rango de inhibición, y el diferencial se ejemplifica en la IC₅₀, es decir, una inhibición del 50%, para una diana molecular de interés.

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

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

El mutante Y641 de EZH2 se aísla como un complejo PRC2 o equivalente funcional del mismo. Como se usa en este documento, el término "aislado" significa sustancialmente separado de otros componentes con los que se puede encontrar el complejo tal como ocurre en la naturaleza. Se puede aislar un compuesto sin necesidad de purificarlo. En una realización, el mutante de EZH2 se aísla como un complejo de un mutante Y641 de EZH2 junto con EED y SUZ12. En otra realización, el mutante de EZH2 se aísla como un complejo de un mutante Y641 de EZH2 junto con EED, SUZ12 y RbAp48. En condiciones apropiadas, un complejo PRC2 o equivalente funcional del mismo exhibe actividad histona metiltransferasa para H3-K27. En una realización, el complejo está compuesto de polipéptidos componentes expresados de forma recombinante, por ejemplo, EZH2, EED, SUZ12, con o sin RbAp48.

El mutante Y641 aislado de EZH2 se combina con un sustrato de histona. Un sustrato de histona incluye cualquier fuente adecuada de polipéptidos de histona o fragmentos de los mismos que puedan servir como sustrato para EZH2. En una realización, el sustrato de histonas incluye histonas aisladas de un sujeto. Las histonas pueden aislarse a partir de células de un sujeto usando cualquier método adecuado; tales métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica y no es necesario especificarlos aquí. Véase, por ejemplo, Fang et al. (2004) *Methods Enzymol* 377: 213-26. De acuerdo con los ejemplos más adelante, en una realización, el sustrato de histona se proporciona como nucleosomas. De acuerdo con los ejemplos más adelante, en una realización, el sustrato de histona se proporciona como nucleosomas de eritrocitos de aves (pollo).

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

En una realización, el sustrato de histona incluye una biblioteca de péptidos o un péptido adecuado que comprende una o más secuencias de aminoácidos relacionadas con la histona H3, incluyendo, en particular, una secuencia que abarca H3-K27. Por ejemplo, en una realización, el sustrato de histona es un fragmento de péptido que corresponde a los residuos de aminoácidos 21-44 de la histona H3. La biblioteca de péptidos o péptido puede prepararse mediante

síntesis de péptidos de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte y opcionalmente modificadas para incorporar cualquier grado deseado de metilación de lisina correspondiente a H3-K27. Como se describe en los ejemplos más adelante, dichos péptidos también se pueden modificar para incorporar un marcador, como biotina, útil para realizar ensayos posteriores. En una realización, el marcador se adjunta al extremo amino (N) del péptido o péptidos. En una realización, el marcador se adjunta al extremo carboxi (C) del péptido o péptidos.

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

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

La detección de la conversión de H3-K27 monometilado en H3-K27 dimetilado se puede lograr usando cualquier método adecuado. En una realización, la conversión se mide usando anticuerpos específicos para H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado. Por ejemplo, las cantidades o concentraciones iniciales de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado pueden determinarse usando anticuerpos apropiados específicos para H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado. Después de la combinación de enzima, sustrato, donante de grupo metilo y compuesto de prueba, pueden determinarse las cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado usando anticuerpos apropiados específicos para H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado. A continuación, se pueden comparar las cantidades o concentraciones iniciales y resultantes de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado. Alternativamente o además, las cantidades o concentraciones iniciales y resultantes de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado se pueden comparar a continuación con las cantidades correspondientes de concentraciones de un control negativo. Una reacción de control negativo, en la que no se incluye ningún agente de prueba en el ensayo, se puede ejecutar en paralelo o como un control histórico. Los resultados de dicha reacción de control se pueden sustraer opcionalmente de los resultados correspondientes de la reacción experimental antes o junto con la realización de la comparación mencionada anteriormente.

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

La detección de la conversión de H3-K27 dimetilado en H3-K27 trimetilado se puede lograr usando cualquier método adecuado. En una realización, la conversión se mide usando anticuerpos específicos para H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado. Por ejemplo, las cantidades o concentraciones iniciales de H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado pueden determinarse usando anticuerpos apropiados específicos para H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado. Después de la combinación de enzima, sustrato y compuesto de prueba, pueden determinarse las cantidades o concentraciones resultantes de H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado usando anticuerpos apropiados específicos para H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado. A continuación, se pueden comparar las cantidades o concentraciones iniciales y resultantes de H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado. Alternativamente o además, las cantidades o concentraciones iniciales y resultantes de H3-K27 dimetilado y H3-K27 trimetilado se pueden comparar a continuación con las cantidades correspondientes de concentraciones de un control negativo. Una reacción de control negativo, en la que no se incluye ningún agente de prueba en el ensayo, se puede ejecutar en paralelo o como un control histórico. Los resultados de dicha reacción de control se pueden sustraer opcionalmente de los resultados correspondientes de la reacción experimental antes o junto con la realización de la comparación mencionada anteriormente.

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

La presente divulgación también proporciona un método para identificar un inhibidor selectivo de un mutante Y641 de EZH2. En una realización, el método incluye combinar un mutante Y641 aislado de EZH2 con un sustrato de histona, un donante de grupo metilo (por ejemplo, SAM) y un compuesto de prueba, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilado, H3-K27 dimetilado y una combinación de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado, formando así una mezcla de prueba; combinar un EZH2 de tipo salvaje aislado con un sustrato de histona, un donante de grupo metilo (por ejemplo, SAM) y un compuesto de prueba, en el que el sustrato de histona comprende una forma de H3-K27 seleccionada del grupo que consiste en H3-K27 monometilado, dimetilado H3-K27, y una combinación de H3-K27 monometilado y H3-K27 dimetilado, formando

- así una mezcla de control; realizar un ensayo para detectar la trimetilación del sustrato de histona en cada una de las mezclas de prueba y la mezcla de control; calcular la relación de (a) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 y el compuesto de prueba (M+) a (b) trimetilación con el mutante Y641 de EZH2 sin el compuesto de prueba (M-); calcular la relación de (c) trimetilación con EZH2 de tipo salvaje y el compuesto de prueba (WT+) a (d) trimetilación con EZH2 de tipo salvaje sin el compuesto de prueba (WT-); comparar la relación (a)/(b) con la relación (c)/(d); e identificar el compuesto de prueba como un inhibidor selectivo del mutante Y641 de EZH2 cuando la relación (a)/(b) es menor que la relación (c)/(d). En una realización, el método incluye además tener en cuenta un control negativo sin compuesto de prueba para una o ambas de la mezcla de prueba y la mezcla de control.
- En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, por ejemplo, anticuerpos y antígenos. La fluorescencia se puede utilizar en la medición de la actividad enzimática en algunos ensayos. Como se usa en este documento, "fluorescencia" se refiere a un proceso a través del cual una molécula emite un fotón como resultado de absorber un fotón entrante de mayor energía por la misma molécula. En los ejemplos se describen métodos específicos para evaluar la actividad biológica de los compuestos descritos.
- La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a una célula o un sujeto que lo necesite puede resultar en la modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una diana intracelular (por ejemplo, sustrato). Varias dianas intracelulares pueden modularse con los compuestos de la presente invención, que incluyen, pero no se limitan a, proteína metiltransferasa.
- La activación se refiere a colocar una composición de material (por ejemplo, proteína o ácido nucleico) en un estado adecuado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición de material capaz de activarse también tiene un estado inactivo. Una composición activada de materia puede tener una función biológica inhibidora o estimulante, o ambas.
- La elevación se refiere a un aumento en una actividad biológica deseada de una composición de material (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico). La elevación puede ocurrir a través de un aumento en la concentración de una composición de material.
- Como se usa en el presente documento, "una ruta de punto de control del ciclo celular" se refiere a una ruta bioquímica que está implicada en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una ruta de punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Una ruta de punto de control del ciclo celular está compuesta por al menos dos composiciones de materia, preferiblemente proteínas, las cuales contribuyen a la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una ruta de punto de control del ciclo celular puede activarse mediante la activación de uno o más miembros de la ruta de punto de control del ciclo celular. Preferiblemente, una ruta de punto de control del ciclo celular es una ruta de señalización bioquímica.
- Como se usa en el presente documento, "regulador del punto de control del ciclo celular" se refiere a una composición de material que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Un regulador de punto de control del ciclo celular puede ser una proteína o no.
- El tratamiento del cáncer o un trastorno de proliferación celular podría dar como resultado o puede dar como resultado la muerte celular y, preferiblemente, la muerte celular daría como resultado una disminución de al menos un 10% en el número de células en una población. Más preferiblemente, la muerte celular significa una disminución de al menos un 20%; más preferiblemente, una disminución de al menos un 30%; más preferiblemente, una disminución de al menos un 40%; más preferiblemente, una disminución de al menos el 50%; lo más preferiblemente, una disminución de al menos el 75%. El número de células en una población puede medirse por cualquier medio reproducible. Se pueden medir varias células de una población mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía óptica. Los métodos para medir la muerte celular se muestran en Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.
- Preferiblemente, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, no sería significativamente citotóxica para las células normales. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto no es significativamente citotóxica para las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente efectiva no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto no afecta significativamente a la viabilidad de las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente efectiva no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.
- Poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. La administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. Poner en contacto una

célula con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, puede inducir la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno de proliferación celular. Preferiblemente, administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, induciría la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno de proliferación celular.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer (por ejemplo, el curso del cual se puede influir modulando la metilación de proteínas mediada por EZH2) mediante la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, a un sujeto que lo necesite, donde la administración del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, da como resultado uno o más de los siguientes: prevención de la proliferación de células cancerosas por acumulación de células en una o más fases del ciclo celular (por ejemplo, G1, G1/S, G2/M), o inducción de la senescencia celular, o promoción de la diferenciación de las células tumorales; promoción de la muerte celular en células cancerosas mediante citotoxicidad, necrosis o apoptosis, sin una cantidad significativa de muerte celular en células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2. Como se usa en este documento, "índice terapéutico" es el máximo tolerado dosis dividida por la dosis eficaz. La presente divulgación también se refiere a un método utilizado para identificar candidatos adecuados para tratar o prevenir el cáncer.

Un experto en la técnica puede consultar textos de referencia generales para obtener descripciones detalladas de las técnicas conocidas discutidas en este documento o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Por supuesto, también se puede hacer referencia a estos textos al realizar o utilizar un aspecto de la invención.

Como se usa en este documento, "terapia de combinación" o "coterapia" incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la coacción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación puede incluir, pero no se limita a, la coacción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente durante un período de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede estar destinada, pero generalmente no, a abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que de manera casual y arbitraria dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

La "terapia de combinación" pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de forma secuencial, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una única cápsula que tenga una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede realizarse por cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de las membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La "terapia de combinación" también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento con radiación). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás en días o incluso semanas.

Se puede administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (también denominado agente antineoplásico o agente antiproliferativo) puede ser un agente alquilante; un antibiótico; un antimetabolito; un agente desintoxicante; un interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de histona desacetilasa; una hormona un inhibidor mitótico; un inhibidor de MTOR; un inhibidor de múltiples quinasas; un inhibidor de serina/treonina quinasa; inhibidores de la tirosina quinasa; un inhibidor de

VEGF/VEGFR; un taxano o derivado de taxano, un inhibidor de la aromatasas, una antraciclina, un fármaco dirigido a microtúbulos, un fármaco tóxico para la topoisomerasa, un inhibidor de una diana molecular o enzima (por ejemplo, una quinasa o una proteína metiltransferasa), un fármaco análogo de citidina o cualquier quimioterapéutico, agente antineoplásico o antiproliferativo incluido en www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

- 5 Los agentes alquilantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida (Cytoxan; Neosar); clorambucil (Leukeran); melfalán (Akeran); carmustina (BiCNU); busulfán (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTIC-Dome); oxaliplatino (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfán (Myleran); carboplatino (Paraplatin); cisplatino (CDDP; platinol); temozolomida (Temodar); tiotepa (Thioplex); bendamustina (Treanda); o estreptozocina (Zanosar).
- 10 Los antibióticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, doxorrubicina (Adriamicina); doxorrubicina liposomal (Doxil); mitoxantrona (Novantrone); bleomicina (Blenoxane); daunorrubicina (cerubidina); daunorrubicina liposomal (DaunoXome); dactinomicina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); idarrubicina (Idamicina); plicamicina (Mithracin); mitomicina (mutamicina); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).
- 15 Los antimetabolitos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (Adrucil); capecitabina (Xeloda); hidroxiaurea (Hydrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon); cladribina (Cladribine Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-U); decitabina (Dacogen); citarabina liposomal (DepoCyt); hidroxiaurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); floxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar); cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina (tabloide); TS-1 o citarabina (Tarabine PFS).
- 20 Los agentes desintoxicantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex).
- Los interferones de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2b (Intron A) o interferón alfa-2a (Roferon-A).
- 25 Los anticuerpos policlonales o monoclonales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); tositumomab/yodo131 tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-III; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.
- Los inhibidores de EGFR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) o EKB-569.
- 30 Los inhibidores de HER2 de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) o AC-480.
- Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, pero no se limitan a, vorinostat (Zolinza).
- 35 Las hormonas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolida (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara); triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximesterona (Androxy; Halotestin); medroxiprogesterona (Provera; Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); abarelix (Plenaxis); o testolactona (Teslac).
- 40 Los inhibidores mitóticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastina (Velban); etopósido (Toposar; Etopophos; VePesid); tenipósido (Vumon); ixabepilona (Ixempra); nocodazol; epotilona; vinorelbina (Navelbine); camptotecina (CPT); irinotecan (Camptosar); topotecan (Hycamtin); amsacrina o lamellarina D (LAM-D).
- Los inhibidores de MTOR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; o AP23573.
- 45 Los inhibidores de múltiples quinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; ZD6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.
- Los inhibidores de serina/treonina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ruboxistaurina; clorhidrato de eril/easudil; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitine); SNS-032 (BMS-387032); PKC412; briostatina; KAI-9803; SF1126; VX-680; AZD1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 o PD 332991.
- 50 Los inhibidores de tirosina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib

(Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.

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

- 5 Los fármacos dirigidos a microtúbulos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina.

Los fármacos tóxicos a la topoisomerasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tenipósido, etopósido, adriamicina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, epirubicina e idarrubicina.

Los taxanos o derivados de taxanos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxol.

- 10 Los agentes quimioterapéuticos, antineoplásicos y antiproliferativos generales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoid); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileucina difitox (Ontak); porfímero (Photofrin); aldesleucina (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido de arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (Tegafur 1M - 5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina 0.4 M - oxonato de potasio 1M) o lovastatina.

- 20 En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citoquina tal como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). En otro aspecto, se puede administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con radioterapia. La radioterapia también se puede administrar en combinación con un compuesto de la presente invención y otro agente quimioterapéutico descrito en el presente documento como parte de una terapia con múltiples agentes. En otro aspecto más, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en combinación con combinaciones de quimioterapia estándar tales como, pero sin limitarse a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracil), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracil), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitatina (CDDP), Carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat de potasio en una proporción molar de 1:0,4:1), Camptotecina-11 (CPT-11, Irinotecan o Camptosar™), CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovin y prednisona o prednisolona), R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovin, prednisona o prednisolona) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

- 30 En realizaciones preferidas, un compuesto de la presente invención, o una sal, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con un inhibidor de una enzima, tal como una quinasa receptora o no receptora. Las quinasas receptoras y no receptoras son, por ejemplo, tirosina quinasas o serina/treonina quinasas. Los inhibidores de quinasas descritos en el presente documento son moléculas pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos o anticuerpos.

- 35 Los inhibidores de quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Bevacizumab (se direcciona a VEGF), BIBW 2992 (se direcciona a EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbitux (se direcciona a Erb1), Imatinib/Gleevec (se direcciona a Bcr-Abl), Trastuzumab (se direcciona a Erb2), Gefitinib/Iressa (se direcciona a EGFR), Ranibizumab (se direcciona a VEGF), Pegaptanib (se direcciona a VEGF), Erlotinib/Tarceva (se direcciona a Erb1), Nilotinib (se direcciona a Bcr-Abl), Lapatinib (se direcciona a Erb1 y Erb2/Her2), GW-572016/ditosilato de lapatinib (se direcciona a HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (se direcciona a EGFR), vandetinib (se direcciona a RET/VEGFR), E7080 (se direcciona a múltiples dianas que incluyen RET y VEGFR), Herceptin (se direcciona a HER2/Erb2), PKI-166 (se direcciona a EGFR), Canertinib/CI-1033 (se direcciona a EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (se direcciona a EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (se direcciona a EGFR), EKB-569 (se direcciona a EGFR), ZD6474 (se direcciona a EGFR y VEGFR), PKC-412 (se direcciona a VEGFR y FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (se direcciona a VEGFR), CEP-701 (se direcciona a FLT3), SU5614 (se direcciona a FLT3), MLN518 (se direcciona a FLT3), XL999 (se direcciona a FLT3), VX-322 (objetivos FLT3), Azd0530 (objetivos SRC), BMS-354825 (objetivos SRC), SKI-606 (objetivos SRC), CP-690 (objetivos JAK), AG-490 (objetivos JAK), WHI-P154 (objetivos JAK), WHI-P131 (se direcciona a JAK), sorafenib/Nexavar (se direcciona a la quinasa RAF, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT, FLT-3 y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (se direcciona a Flt3), AC-480 (se direcciona a todas las proteínas HER, "panHER"), difosfato de motesanib (se direcciona a VEGF1-3, PDGFR y c-kit), Denosumab (se direcciona a RANKL, inhibe SRC), AMG888 (objetivos HER3) y AP24534 (varios objetivos, incluido Flt3).

- 55 Los inhibidores de serina/treonina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Rapamune (se direcciona a mTOR/FRAP1), Deforolimus (se direcciona a mTOR), Certican/Everolimus (se direcciona a mTOR/FRAP1), AP23573 (se direcciona a mTOR/FRAP1), Erii/Clorhidrato de fasudil (se direcciona a RHO), Flavopiridol (se direcciona a CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitine (se direcciona a CDK), SNS-032/BMS-387032 (se direcciona a CDK), Ruboxistaurina (se direcciona a PKC), Pkc412 (se direcciona a PKC), Bryostatín (se direcciona a PKC), KAI-9803 (se direcciona a PKC), SF1126 (se direcciona a PI3K), VX-680 (se direcciona a Aurora quinasa), Azd1152 (se direcciona a Aurora

quinasa), Arry-142886/AZD-6244 (se direcciona a MAP/MEK), SCIO- 469 (se direcciona a MAP/MEK), GW681323 (objetivos MAP/MEK), CC-401 (objetivos JNK), CEP-1347 (objetivos JNK) y PD 332991 (objetivos CDK).

El trastorno en el que interviene la metilación de proteínas mediada por EZH2 puede ser una enfermedad neurológica. Por tanto, los compuestos de esta invención también pueden usarse para tratar o estudiar enfermedades neurológicas tales como epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar u otros trastornos psicológicos y/o psiquiátricos, neuropatías, atrofia del músculo esquelético y enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades neurodegenerativas de ejemplo incluyen: Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Parkinson. Otra clase de enfermedades neurodegenerativas incluye enfermedades causadas al menos en parte por la agregación de poliglutamina. Las enfermedades de esta clase incluyen: Enfermedades de Huntington, Atrofia muscular espinalbulbar (SBMA o Enfermedad de Kennedy) Atrofia dentatorrubropalidolusiana (DRPLA), Ataxia espinocerebelar 1 (SCA1), Ataxia espinocerebelar 2 (SCA2), Enfermedad de Machado-Joseph (MJD; SCA3), Ataxia Espinocerebelar 6 (SCA6), Ataxia espinocerebelar 7 (SCA7) y Ataxia espinocerebelar 12 (SCA12).

Cualquier otra enfermedad en la que la metilación epigenética, que está mediada por EZH2, juega un papel, puede tratarse o prevenirse usando compuestos y métodos descritos en este documento, o tales enfermedades y tratamientos potenciales de las mismas pueden estudiarse con los compuestos descritos en este documento

.4. Composiciones farmacéuticas

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquier fórmula descrita en el presente documento en combinación con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa intravenosa, una tableta, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descrito o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosis también dependerá de la vía de administración. Se contemplan diversas rutas, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, regulador o propulsor que se requiera.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológica ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la especificación y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes.

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

Se puede administrar un compuesto o composición farmacéutica a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos que se utilizan actualmente para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para el tratamiento de cánceres, un compuesto de la invención puede inyectarse directamente en tumores, inyectarse en el torrente sanguíneo o en las cavidades corporales o tomarse por vía oral o aplicarse a través de la piel con parches. La dosis elegida debe ser

suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para causar efectos secundarios inaceptables. El estado de la condición de la enfermedad (por ejemplo, cáncer, precáncer y similares) y la salud del paciente deben controlarse de cerca durante un período razonable después del tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la condición; y el tratamiento o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para su administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina que esté dentro de la habilidad y el juicio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o afección por tratar es el cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección por tratar es un trastorno de proliferación celular.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, normalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Luego, dicha información puede usarse para determinar dosis y rutas útiles para la administración en humanos. La eficacia y toxicidad terapéuticas/profilácticas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL₅₀/ED₅₀. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que presentan grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, las combinaciones de fármacos, la sensibilidad a las reacciones y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la vida media y la tasa de aclaramiento de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención se pueden fabricar de una manera generalmente conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina regulada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil manipulación con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes como manitol y sorbitol y cloruro de sodio en la composición. Puede conseguirse una absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y el liofilizado que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible farmacéuticamente aceptable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, grageas o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para usar como enjuague bucal, en donde el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se enjuaga y expectora o traga. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente desintegrante como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

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

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosa o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se ha de permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos farmacéuticamente aceptables que protegerán al compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4.522.811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la divulgación está dictada y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se desea lograr.

En aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la invención varían dependiendo del agente, la edad, el peso y el estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y el juicio del médico o cuidador que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosis seleccionada. Generalmente, la dosis debe ser suficiente para que ralentice, y preferiblemente haga retroceder, el crecimiento de los tumores y también preferiblemente cause la regresión completa del cáncer. Las dosis pueden variar desde aproximadamente 0.01 mg/kg por día hasta aproximadamente 5000 mg/kg por día. En aspectos preferidos, las dosis pueden variar desde aproximadamente 1 mg/kg por día hasta aproximadamente 1000 mg/kg por día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 50 g/día; de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 25 g/día; de aproximadamente 0.1 mg/día a aproximadamente 10 g/día; de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 g/día; o de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 g/día, en dosis únicas, divididas o continuas (dosis que se puede ajustar para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m² y la edad en años). Una cantidad efectiva de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente puede medirse con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por el hecho de que los tumores no reaparezcan después de que se haya detenido el tratamiento. Como se usa en este documento, el término "forma de dosificación efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con las instrucciones de administración.

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

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto original se modifica produciendo sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrábanico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los aminoácidos de origen natural, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicio-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La presente invención también abarca las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. En la forma de sal, se entiende que la proporción del compuesto al catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier proporción distinta de 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2, o 1:3.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, por ejemplo, un éster de metilo, etilo u otro. Además, un grupo alcohol en un compuesto se puede convertir en su correspondiente éster, por ejemplo, acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos también se pueden preparar como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier compuesto que libere un fármaco original activo *in vivo*. Dado que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármacos. Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier vehículo unido covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos en la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonil) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetil)bases N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de funciones cetónicas y aldehído grupos en compuestos de la invención y similares, véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, págs. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

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

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección por tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario habitualmente capacitado puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención se pueden encontrar en Remington: Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en este documento.

Todos los porcentajes y relaciones usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. Basándose en la presente divulgación, el experto en la materia puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente invención.

En los esquemas sintéticos descritos en este documento, los compuestos se pueden dibujar con una configuración particular por simplicidad. Tales configuraciones particulares no deben interpretarse como limitantes de la invención a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero dado puede tener un mayor nivel de actividad que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados por los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse usando una variedad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas se pueden caracterizar mediante ensayos convencionales, que incluyen, pero no se limitan a los ensayos descritos a continuación, para determinar si tienen una actividad predicha, actividad de unión y/o especificidad de unión.

Además, el cribado de alto rendimiento puede usarse para acelerar el análisis usando tales ensayos. Como resultado, puede ser posible seleccionar rápidamente la actividad de las moléculas descritas en el presente documento, utilizando técnicas conocidas en la técnica. Las metodologías generales para realizar el cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y Patente de los Estados Unidos No. 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes que incluyen, pero no se limitan a, las que se describen a continuación.

Habiendo sido descrita ahora la invención por medio de una descripción escrita, los expertos en la técnica reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una variedad de realizaciones y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación son para fines de ilustración y no de limitar las afirmaciones que siguen.

5. Ejemplos

Parte experimental general

RMN

Los espectros de ¹H-RMN se tomaron usando CDCl₃ a menos que se indique lo contrario y se registraron a 400 o 500 MHz usando un instrumento magnético Varian u Oxford (500 MHz). Las multiplicidades indicadas son s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, sxt = sexteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes; br indica una señal ancha.

LCMS y HPLC

Shimadzu LC-Q, Shimadzu LCMS-2010EV o Waters Acquity Ultra Performance LC. HPLC: Los productos se analizaron mediante Shimadzu SPD-20A con una columna YMC ODS-M80 de 150 x 4.5 mm o una columna YMC-Pack Pro C18 de 150 x 4.6 mm a 1.0 ml/min.

La fase móvil fue MeCN: H₂O = 3:2 (que contenía SDS al 0.3% y H₃PO₄ al 0.05%),

TFA al 0.05% en agua, TFA al 0.05% en acetonitrilo (gradiente Inicial del 20%, luego TFA al 0.05%/MeCN a una concentración del 95% en 3 min. Se mantiene durante 0.5 min. A 3.51 a 4.50 min y luego TFA al 0.05%/MeCN conc. 20%).

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

Ácido fórmico al 0.1% en agua - Fase móvil "A" ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo - Fase móvil "B" utilizando una columna Waters Atlantis dC18, 2.1 mm x 100 mm, 3 µm, con una rata de flujo = 0.6 ml/min Temperatura de la columna = 40°C; Tiempo (minutos) %B 0.00 min 5% B. 5.0 minutos 100% B, 5.4 minutos 100% B y 0.42 minutos 5% B.

El método de 3.5 minutos se refiere a Atlantis dC18, 2.1 mm x 50 mm, columna de 3 µm, caudal de 1 ml/min a 40°C. Fase móvil A ácido fórmico (acuoso) 0.1% Fase móvil B ácido fórmico (MeCN) 0.1%, inyección 3 µl, gradiente 0 min (5% orgánico), 2.5 min (100% orgánico), 2.7 min (100% orgánico), 2.71 min (5% orgánico), 3.5 min (5% orgánico).

El método de 7.0 minutos se refiere a Atlantis dC18, 2.1 mm x 100 mm, columna de 3 µm, caudal de 0.6 ml/min a 40°C. Fase móvil A ácido fórmico (acuoso) 0.1% Fase móvil B ácido fórmico (MeCN) 0.1%, inyección 3 µl, gradiente 0 min (5% orgánico), 5 min (100% orgánico), 5.4 min (100% orgánico), 5.42 min (5% orgánico), 7 min (5% orgánico).

Los métodos de 3.5 y 7 minutos se realizaron en un sistema MS18 Shimadzu LCMS-2010EV o MS19 Shimadzu LCMS-2010EV utilizando bombas LC-20AB y detectores PDA SPD-M20A.

Los productos se purificaron mediante HPLC/MS usando el sistema Waters AutoPurification con el detector de masas 3100.

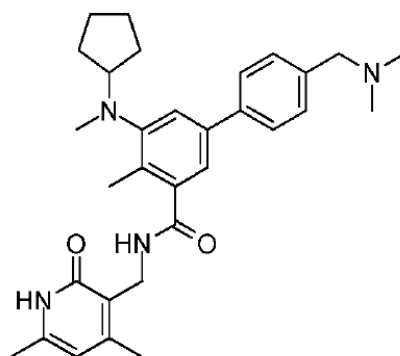
Los análisis de HPLC también se pueden realizar en un Shimadzu LC-2010 CHT usando una columna YMC ODS-A, C18, (150x4.6 x5 µm) a temperatura ambiente con una rata de flujo de 1.4 ml/min. Se utiliza un volumen de inyección de 10 µl y la detección se produce mediante UV/PDA. La fase móvil A es TFA al 0.05% en agua y la fase móvil B es TFA al 0.05% en acetonitrilo con un programa de gradiente de B inicial al 5% a B al 95% en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, de 9.51 a 12 min B. conc. 0.5%. El diluyente es la fase móvil.

Otros

Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida automatizada en un Biotage Isolera versión 4. Cartucho SNAP de 10 g que funciona a 12 ml/min o un cartucho SNAP de 25 g que funciona a 25 ml/min y detecta a 254 nm y 280 nm.

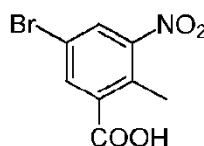
Se pueden realizar reducciones selectas de nitrilo en un ThalesNano H-Cube® de acuerdo con las condiciones descritas en el procedimiento experimental.

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



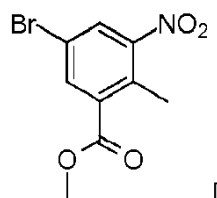
Compuesto 1

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



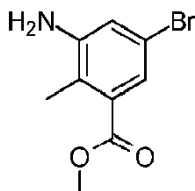
A una solución en agitación de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276.2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 ml), 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43.4 g, 151.8 mmol) se añadió en porciones a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada, la masa de reacción se vertió en agua helada, el sólido precipitado se filtró, el residuo resultante se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (71.7 g, 100%).

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



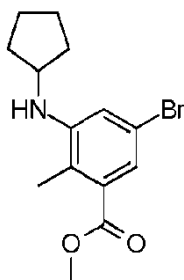
0537] A una solución en agitación de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 ml), carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626,63 g, 4415 mmol). La masa de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Una vez completado, el sólido precipitado se filtró y el residuo se lavó con éter dietílico (5 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto crudo deseado (302 g, 99%).

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



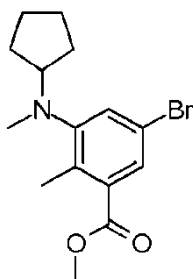
A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 ml), cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 ml) y se añadieron polvo de hierro (93.3 g, 1636 mmol) con agitación. La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite dando lavado con agua y acetato de etilo, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto deseado.

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



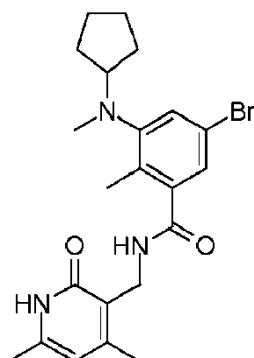
A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0.3 g, 1.33 mmol) y ciclopentanona (0.56 g, 6.6 mmol) en metanol (3 ml), ácido acético (0.159 g, 2.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0.208 g, 3.3 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto deseado.

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



A una solución en agitación del 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo crudo (0.7 g, 2.25 mmol) en acetonitrilo (15 ml), carbonato de cesio (1.47 g, 4.50 mmol) y yoduro de metilo (1.6 g, 11.26 mmol); La masa de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Una vez completada, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto deseado (0.6 g, 82%).

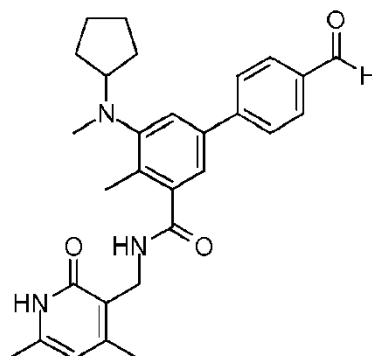
Paso 6: 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



Se añadió NaOH acuoso (0.11 g, 2.75 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.6 g, 1.8 mmol) en MeOH (1.5 ml) y se agita a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó el pH 4 usando ácido cítrico. La extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido respectivo (0.5 g, 87%).

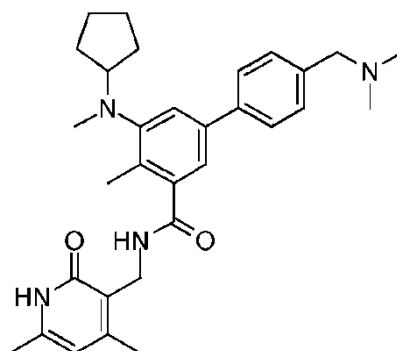
A continuación, se disolvió el ácido (0.5 g, 1.60 mmol) en DMSO (3 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.49 g, 3.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (1.25 g, 2.41 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, este se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar el compuesto deseado (0.315 g, 44%).

Paso 7: Síntesis de 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



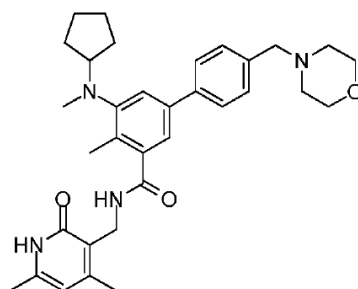
Una solución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-formilfenil)borónico (1.2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de Na₂CO₃ 2M (3.6 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para producir el compuesto deseado (0.1 g, 44%).

Paso 8: Síntesis de 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



A una solución en agitación de 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.1 g, 0.212 mmol) y N,N-dimetilamina (0.047 g, 1.06 mmol) en metanol (3 ml), ácido acético (0.1 g, 0.21 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0.033 g, 0.53 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto deseado (0.04 g, 37%). LCMS: 501.39 (M+1)⁺; HPLC: 90.78% (@ 254 nm) (R_t: 4.171; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=8 Hz), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.52 (t, 1H, J=7.2 Hz), 3.04 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.70-1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 4H).

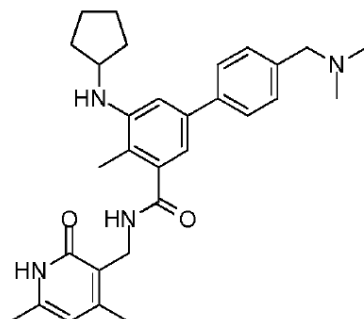
Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 2: 5-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 2

Una solución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (1.2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de Na₂CO₃ 2M (3.6 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para producir el compuesto deseado (0.02 g, 16%). LCMS: 543.22 (M+1)⁺; HPLC: 99.53% (@ 254 nm) (R_t: 4.181; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.17 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.37 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.44-3.57 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 4H).

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



Compuesto 3

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

Se añadió NaOH acuoso (0.1 g, 2.5 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (0.39 g, 1.25 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó a 60°C. C durante 1 h. El etanol se eliminó a presión reducida y la solución se acidificó usando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo con acetato de etilo y las

capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el ácido deseado (0.26 g, 0.82 mmol). El ácido se disolvió en DMSO (3 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.25 g, 1.68 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (0.65 g, 1.26 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo para obtener un sólido, y este sólido se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo seguido de éter para proporcionar 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.178 g, 50%).

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

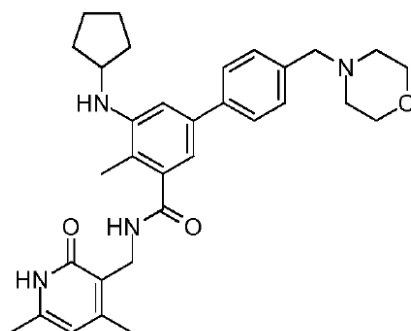
Una solución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-formilfenil)borónico (1.2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de Na_2CO_3 2M (3.6 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y luego se extrajo el producto con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para proporcionar 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

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

A una solución en agitación de 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.11 g, 0.24 mmol) y N,N-dimetilamina (0.044 g, 1.2 mmol) en metanol (3 ml) se añadió ácido acético (0.014 g, 0.24 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0.030 g, 0.48 mmol) y la solución se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida deseado.

LCMS: 486.21 ($\text{M}+1$)⁺; HPLC: 99.84% (@ 254 nm) (R_t: 4.799; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.44 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.65 (d, 1H, J=6.4 Hz), 4.27 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.89 (d, 2H, J=5.2 Hz), 2.49 (7H fusionado en el pico de disolvente), 1.98-2.19 (m, 11H), 1.55-1.70 (m, 6H).

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

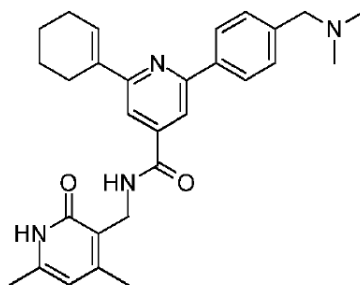


Compuesto 4

Una solución de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (1.2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de Na_2CO_3 2M (3.6 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para producir 5-(ciclopentilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida que se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa que dio la sal de TFA.

LCMS: 529.30 (M+1)⁺; HPLC: 99.46% (@ 254 nm) (R_t: 4.782; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=8 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.27 (d, 2H, J=4 Hz), 3.89-3.98 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98-1.99 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (s, 4H).

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



Compuesto 5

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

Se desgasificó una solución de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4.85 mmol), ácido borónico (0.73 g, 4.8 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0.15 g, 0.218 mmol) en THF (20 ml) durante 15 min. Luego se añadió Cs₂CO₃ y la masa de reacción se purgó de nuevo durante 10 min. La reacción se calentó a 70°C durante 2 h. Una vez completada, la masa de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 2-cloro-6-(4-(hidroximetil)fenil)isonicotinato de metilo (0.45 g, 33%).

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

A una solución de 2-cloro-6-(4-(hidroximetil)fenil)isonicotinato de metilo (0.67 g, 2.418 mmol) en DCM (10 ml), trifenilfosfina (1 g, 3.86 mmol) y tetrabromuro de carbono (1.63 g, 3.87 mmol) se añadieron a 0°C y la masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada, la masa de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionando 2-(4-(bromometil)fenil)-6-cloroisonicotinato de metilo (0.53 g, 64%).

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

A una solución de 2-(4-(bromometil)fenil)-6-cloroisonicotinato de metilo (0.533 g, 1.56 mmol) en THF, se añadió dimetilamina (7.8 ml, solución 2 M en THF) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche. Una vez completada, la masa de reacción se concentró y se purificó en crudo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice obteniendo 2-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinato de metilo puro (0.48 g, 99%).

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

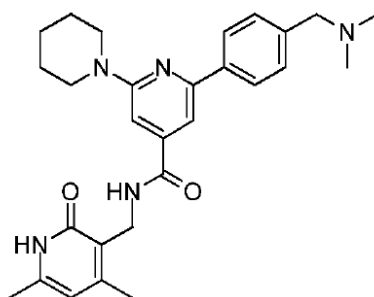
A una solución de 2-cloro-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinato de metilo (0.48 g, 1.578 mmol) en etanol (5 ml), se añadió NaOH (0.094 g, 2.368 mmol), disuelto en agua (1 ml), y la masa de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Al finalizar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 5-6. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para producir el ácido (0.47 g, crudo) que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. A una solución de este ácido (0.47 g, 1.64 mmol) en DMSO (4 ml), se añadió PyBOP (1.26 g, 2.43 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.49 g, 3.28 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completada, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida (0.3 g, 43.6%).

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

A una solución en agitación de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida (0.11 g, 0.25 mmol), ácido borónico (0.059 g, 0.27 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (3 ml+1.5 ml), Na₂CO₃ (0.098 g, 3.6 mmol) se añadió y se purgó la masa de reacción con argón durante 15 minutos. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.028 g, 0.025 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener 2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)isonicotinamida.

Datos analíticos: LCMS: 471.30 (M+1)⁺; HPLC: 95.64% (@ 254 nm) (Tr; 5.661; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.52 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J= 7.60 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J= 7.60 Hz), 6.90 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.44 (s, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.26 (bs, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H).

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



Compuesto 6

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

Se calentó una solución de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4.85 mmol), piperidina (0.61 g, 7.28 mmol), K₂CO₃ (1.38 g, 9.7 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 90°C durante 20 h. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se filtró, el filtrado se concentró y se purificó por columna para obtener 2-cloro-6-(piperidin-1-il)isonicotinato de metilo puro (1.23 g, 90%).

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

A una solución de 2-cloro-6-(piperidin-1-il)isonicotinato de metilo (1.1 g, 4.33 mmol) en etanol (10 ml), NaOH (0.207 g, 5.196 mmol), disuelto en agua (2 ml), se añadió y la masa de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Una vez completada, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 5-6. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y finalmente se secó a presión reducida para producir el ácido (0.92 g, 89%) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de este ácido (0.9 g, 3.75 mmol) en DMSO (10 ml), se añadió PyBOP (3.9 g, 7.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1.5 g, 10 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, se añadió agua y el sólido que precipita se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (1 g, 74%).

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

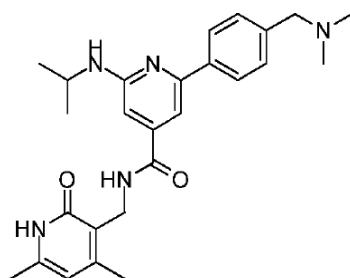
A una solución en agitación de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (0.6 g, 1.6 mmol), se añadió ácido borónico (0.263 g, 1.76 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 ml+5 ml), Na₂CO₃ (0.61 g, 5.76 mmol) y se purgó la masa de reacción durante 15 min con argón. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.184 g, 0.16 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (0.5 g, 71%).

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

A una solución de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida (0.2 g, 0.45 mmol) en metanol (12 ml), se añadieron dimetilamina (2.6 ml, 4.5 mmol, solución 2 M en THF) y ácido acético (0.02 g, 0.45 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Luego, la masa de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (0.056 g, 0.9 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida, se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice obteniendo N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(piperidin-1-il)isonicotinamida como un sólido de color verde claro (0.173 g, 79%).

Datos analíticos: LCMS: 474.30 (M+1)⁺; HPLC: 99.15% (@ 254 nm) (R_t: 5.257; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1H), 8.61 (t, 1H, J=4.4 Hz), 8.03 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.32 (d, 2H, J=4 Hz), 3.63 (bs, 6H), 2.26 (bs, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.59 (bs, 6H).

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



Compuesto 7

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

Se purgó una solución de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (1 g, 4.85 mmol), isopropilamina (0.286 g, 4.85 mmol), Cs₂CO₃ (2.06 g, 6.3 mmol) en tolueno (30 ml) con argón durante 10 min. A continuación, se añadieron Pd(OAc)₂ (0.108 g, 0.485 mmol) y BINAP (0.3 g, 0.485 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se agitó a 80°C durante 6 h. Una vez completada, la masa de reacción se filtró y el residuo se lavó minuciosamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron y purificaron por columna sobre gel de sílice para obtener 2-cloro-6-(isopropilamino)isonicotinato de metilo puro (0.3 g, 27.27%).

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

A una solución de 2-cloro-6-(isopropilamino)isonicotinato de metilo (0.393 g, 1.7 mmol) en etanol (4 ml), se añadió NaOH (0.082 g, 2.06 mmol), agua (0.8 ml) y la reacción masa calentada a 60°C durante 1 h. Al finalizar, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter y se acidificó con HCl 1N hasta pH 8 y luego con ácido cítrico hasta pH 5-6. El sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y finalmente se secó a presión reducida para producir el ácido (0.36 g, 97%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de este ácido (0.36 g, 1.68 mmol) en DMSO (1.5 ml), se añadió PyBOP (1.3 g, 2.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.383 g, 2.5 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida (0.58 g, 100%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

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

A una solución en agitación de 2-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida (0.58 g, 1.67 mmol), se añadió ácido borónico (0.277 g, 1.84 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (7 ml+3 ml), Na₂CO₃ (0.64 g, 6.037 mmol) y la masa de reacción se purgó durante 15 min con argón. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.194 g, 0.168 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción

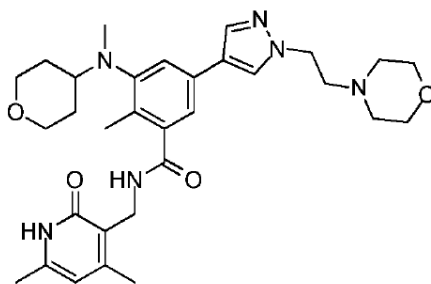
se calentó a 100°C durante 3 h. Una vez completada, la masa de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó por columna sobre gel de sílice para obtener N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida (0.6 g, 85.7%).

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

A una solución de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-formilfenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida (0.6 g, 1.44 mmol) en metanol (6 ml), se añadió dimetilamina (7.1 ml, 14.33 mmol, solución 2 M en THF) y ácido acético (0.086 g, 1.44 mmol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (0.18 g, 2.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida, se trató el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó por HPLC preparativa obteniendo la molécula diana. Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-6-(isopropilamino)isonicotinamida como un sólido de color amarillo claro.

Datos analíticos: LCMS: 448.25 (M+1)⁺; HPLC: 96.22% (@ 254 nm) (Tr; 4.170, Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.01 (d, 2H, J=8 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (d, 6H, J=6H).

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



Compuesto 8

25 Paso 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2.5 g, 10.2 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1.3 g, 13.3 mmol) en metanol (20 ml), se añadió ácido acético (0.61 g, 10.2 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (1.2 g, 20.48 mmol) a 0°C y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (2.2 g, 66%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1.0 g, 3.15 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadieron carbonato de cesio (1.97 g, 6.10 mmol) y yoduro de metilo (2.15 g, 15.27 mmol); la solución resultante se calentó a 80°C durante 20 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-bromo-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0.82 g, 80%).

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

Se añadió NaOH acuoso (0.19 g, 4.89 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0.82 g, 2.4 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se eliminó a presión reducida y la solución se acidificó usando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido respectivo (0.70 g). Después, el ácido se disolvió en DMSO (3 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.74 g, 4.89

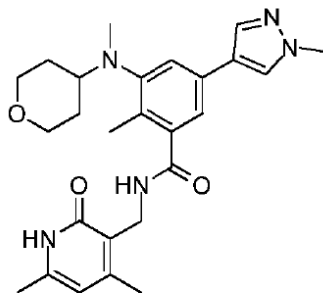
mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadió PYBOP (1.9 g, 3.6 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La solución se vertió en hielo para obtener un sólido, este se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación con cromatografía en columna para producir 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0.6 g, 54%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La solución se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir la N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida deseada. (0.045 g, 36.9%).

LCMS: 563.00 (M + 1)⁺; HPLC% 99.26 (@ 254 nm) (R_i: 3.774; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 4.21 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.85 (d, 2H, J=11.2 Hz), 3.54 (t, 4H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.40 (bs, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.59 (m, 4H).

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

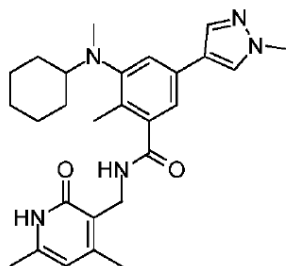


Compuesto 9

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La solución se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida (0.02 g, 20%).

LCMS: 464.30 (M + 1)⁺; HPLC% 97.80 (@ 254 nm) (R_i: 4.286; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.83-3.86 (m, 5H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58 (m, 4H).

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



Compuesto 10

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

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5.0 g, 20.6 mmol) y ciclohexanona (4.03 g, 41.2 mmol) en metanol (50 ml), ácido acético (0.247 g, 20.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (1.55 g, 24.6 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2.75 g, 41%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclohexilamino)-2-metilbenzoato de metilo (2.75 g, 8.45 mmol) en acetonitrilo (25 ml), carbonato de cesio (5.45 g, 16.9 mmol) y yoduro de metilo (6 g, 42.3 mmol); la solución resultante se calentó a 80°C durante 20 h. Una vez completada, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2.5 g, 87%).

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

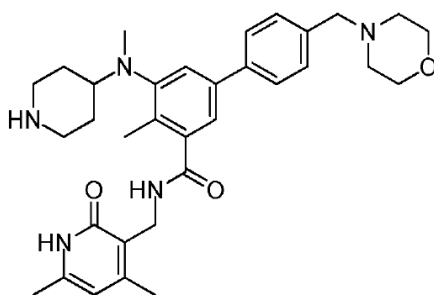
Se añadió NaOH acuoso (0.55 g, 14.7 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2.5 g, 7.35 mmol) en MeOH (15 ml) y se agita a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido respectivo (2.5 g, 87%). Después, el ácido se disolvió en DMSO (20 ml) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (2.34 g, 15.1 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (5.85 g, 11.05 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Luego, la reacción se vertió en hielo para obtener un sólido que se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo. La purificación en columna sobre sílice proporcionó 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1.5 g, 44.19%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol(1.2 equiv.) en dioxano/agua mezcla (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (0.02 g, 20%).

LCMS: 462.40 (M + 1)⁺; HPLC% 88.48 (@ 254 nm) (R_i: 4.683; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=4 Hz), 3.83 (s, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.53-1.55 (m, 1H), 1.39-1.41 (m, 2H), 1.06-1.19 (m, 3H).

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



Compuesto 11

Paso 1: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5.0 g, 20.6 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (8.2 g, 41.1 mmol) en metanol (50 ml), se añadió ácido acético (1.2 g, 20.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (1.55 g, 24.6 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (5.0 g, 57%).

Paso 2: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (3.0 g, 7.06 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se añadieron carbonato de cesio (4.57 g, 14.1 mmol) y yoduro de metilo (5.0 g, 35.2 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 20 h. Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.5 g, 81%).

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

Se añadió NaOH acuoso (0.37 g, 9.38 mmol) a una solución de 4-((5-bromo-3-(metoxicarbonil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2.0 g, 4.69 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y la solución se acidificó usando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido respectivo (1.7 g, 90%). El ácido luego se disolvió en DMSO (10 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1.42 g, 9.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PYBOP (3.66 g, 7.04 mmol) y se continuó agitando. Una vez completada, la masa de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, este se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación con cromatografía en columna para producir 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.3 g, 50%).

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

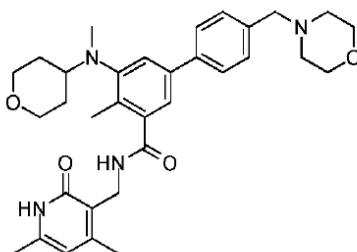
A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-1-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

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

Una solución en agitación de 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-1-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al finalizar, la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título (0.07 g, 86%).

LCMS: 558.45 (M + 1)⁺; HPLC% 98.81 (@ 254 nm) (R_t: 4.009; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temp. Col.: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 10.1 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.16 (t, 2H), 7.77 (d, 2H, J=8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.33 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=19.2 Hz), 3.96 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.89-2.91 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 4H).

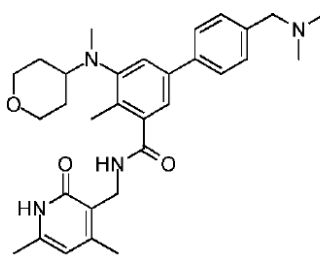
Ejemplo 12: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 12

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La solución se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.065 g, 55%). LCMS: 559.35 (M + 1)⁺; HPLC% 99.26 (@ 254 nm) (R_t: 3.983; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8 Hz), 7.36 (d, 3H, J=8.4 Hz), 7.18 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.84 (d, 2H, J=11.2 Hz), 3.57 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (m, 4H).

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

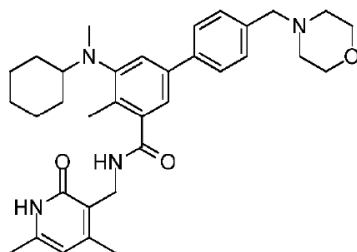


Compuesto 13

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)metanamina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La solución se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.01 g, 9%). LCMS: 517.30 (M + 1)⁺; HPLC% 98.12 (@ 254 nm) (R_t: 3.972; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹HRMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8 Hz), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.84 (d, 2H,

J=10.8 Hz), 3.42 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (3H fusionado en el pico del disolvente), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (m, 4H).

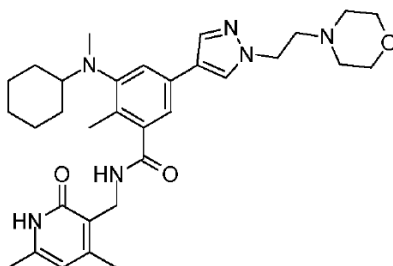
Ejemplo 14: Síntesis de 5-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 14

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na_2CO_3 (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) y la solución se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.070 g, rendimiento del 29%). LCMS: 557.40 ($\text{M} + 1$)⁺; HPLC% 98.83 (@ 254 nm) (R_t : 4.303; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.15 (t, 1H, J=4 Hz), 7.56 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.74 (t, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.69-1.71 (m, 3H), 1.53-1.56 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 2H), 1.10-1.23 (m, 3H).

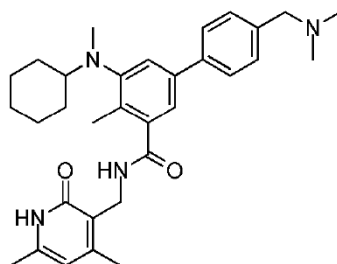
Ejemplo 15: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 15

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y ácido (1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)borónico (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), Na_2CO_3 (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) y la solución se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.06 g, rendimiento del 25%). LCMS: 561.35 ($\text{M} + 1$)⁺; HPLC% 96.87 (@ 254 nm) (R_t : 4.209; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ L, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 4.21 (t, 2H, J=6 Hz), 3.54 (m, 4H), 2.72 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.53-1.56 (m, 3H), 1.10-1.23 (m, 4H).

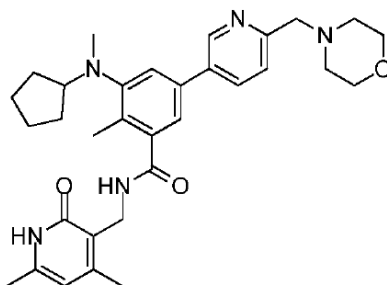
Ejemplo 16: Síntesis de 5-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 16

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y ácido (4-((dimetilamino)metil)fenil)borónico (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na_2CO_3 (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) y la solución se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.065 g, rendimiento del 29%). LCMS: 515.40 ($M + 1$)⁺; HPLC% 96.73 (@ 254 nm) (R_t : 4.362; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ L, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.64 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 7.45 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 2.75 (t, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.32-2.42 (m, 6H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.10-1.23 (m, 4H). [1H fusionado en el pico de disolvente].

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



Compuesto 17

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

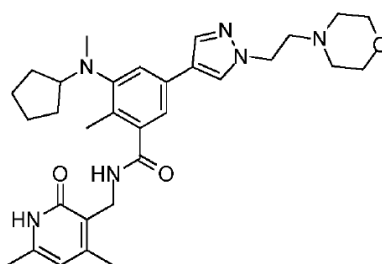
A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.5 g, 1.12 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.39 g, 1.68 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 ml+3 ml), se añadió Na_2CO_3 (0.42 g, 4.09 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.130 g, 0.112 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.35 g, 66% de rendimiento).

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

A una solución en agitación del compuesto 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió cianoborohidruro de

sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, el disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto y el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título como una sal de TFA (0.022 g, 22%). LCMS: 544.35 (M + 1)⁺; HPLC% 98.42 (@ 254 nm) (R_t: 4.143; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, J=7.6) 7.50 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.59-3.61 (m, 8H), 3.35-3.37 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (m, 4H).

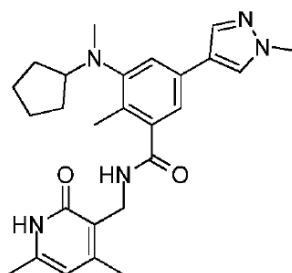
Ejemplo 18: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 18

Una solución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)borónico (1.2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de Na₂CO₃ 2M (3.6 equiv.) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para producir el compuesto del título (0.08 g, 66%). LCMS: 547.35 (M + 1)⁺; HPLC% 97.60 (@ 254 nm) (R_t: 4.071; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=4 Hz), 4.20 (d, 2H, J=6.4 Hz), 3.49-3.53 (m, 6H), 2.72 (t, 2H), 2.40 (bs, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61-1.70 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 4H).

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

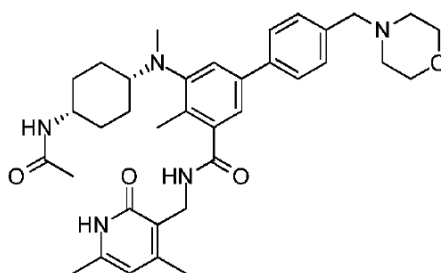


Compuesto 19

Una solución de 5-bromo-3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (1.2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de Na₂CO₃ 2M (3.6 equiv.) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para producir el compuesto del título (0.07 g, 70%) LCMS: 448.25 (M + 1)⁺; HPLC% 98.34 (@ 254 nm) (R_t: 4.578; Método: Columna:

YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=3.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H). [3H se fusionó en el pico de disolvente].

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



Compuesto 20

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

- 10 A una solución en agitación de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276.2 mmol) en H₂SO₄ conc. (200 ml) se añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43.4 g, 151.8 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, el precipitado resultante se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó al vacío para dar ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (71.7 g, 99.9%) que se utilizó directamente en el siguiente paso.

15 Paso 2: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

- A una solución en agitación de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 ml) se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626.63 g, 4415 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Una vez completado, el sólido precipitado se recogió por filtración y el residuo se lavó con éter dietílico (5 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a presión reducida para dar 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (302 g, 99%) que se usó directamente en la siguiente etapa.

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

- 25 A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 ml) se añadió cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 ml) y polvo de hierro (93.3 g, 1636 mmol) con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite; el residuo se lavó con agua y acetato de etilo, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron a presión reducida para dar 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo que se usó directamente en la siguiente etapa.

Paso 4: Síntesis de 5-bromo-3-(((4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 30 A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20.57 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de tert-butilo (5.6 g, 26.7 mmol) en metanol (50 ml) se añadió ácido acético (1.2 g, 20.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (1.6 g, 26.74 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna dos veces eluyendo con acetato de etilo:hexano para producir 5-bromo-3-(((4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo 4 g (44%) de isómero no polar (isómero cis, contaminado con el compuesto de partida) y 3 g (33%) de isómero polar puro (isómero trans).

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

- 40 A una solución en agitación del isómero cis de 5-bromo-3-(((4-((tert-butoxicarbonil)amino) ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (4 g, 9.09 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió carbonato de cesio (5.9 g, 18.18 mmol) y yoduro de metilo (6.45 g, 45.45 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna para dar 4.0 g (44%) del isómero cis menos polar, 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo y 3.0 g

(33%) de isómero trans más polar, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo.

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

5 Se añadió NaOH acuoso (0.23 g, 5.72 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (1.3 g, 2.86 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó a pH 4 con ácido cítrico. La extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido crudo (1.13 g, 90.1%).

10 A continuación, se disolvió el ácido (1.13 g, 2.57 mmol) en DMSO (10 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.87 g, 5.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PYBOP (2.23 g, 4.28 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo para obtener un sólido, este se filtró y se lavó con acetonitrilo seguido de purificación con cromatografía en columna para producir (1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)-(metil)-amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.8 g, 48.7%).

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

20 A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-2-metilfenil)-(metil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo (0.8 g, 1.39 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso a pH 8 y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 20%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (600 mg, 90.9%).

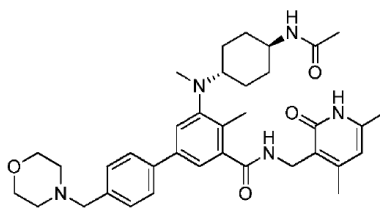
25 Paso 8: Síntesis de 3-((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida

30 A una solución en agitación de 3-((4-aminociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (0.275, 0.580 mmol) en DMF (5 ml), se añadió EDCI.HCl (0.168 g, 0.870 mmol), HOBt (0.078 g, 0.58 mmol) y ácido acético (0.07 g, 1.16 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al finalizar, se añadió agua y los extractos orgánicos se extrajeron con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron dando material crudo que luego se purificó por cromatografía en columna para producir 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (0.25 g, 83.6%).

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

40 A una solución en agitación de 3-((4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml) se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.06 g, 50.8%). LCMS: 614.40 (M + 1)⁺; HPLC% 99.44 (@ 254 nm) (R_t: 3.948; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.36 (d, 3H, J=8 Hz), 7.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 5H), 1.49-1.56 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 3H).

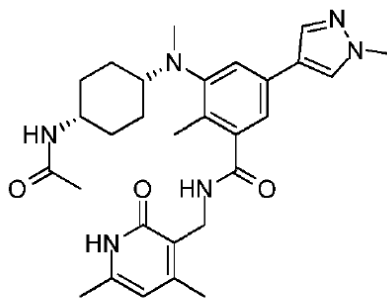
50 Ejemplo 21: 5-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida preparada de manera análoga al ejemplo 20 a partir del isómero trans, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-amino)-2-metilbenzoato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



Compuesto 21

Datos analíticos de 1258-Trans: LCMS: 614.40 (M + 1)⁺; HPLC% 99.64 (@ 254 nm) (R_t: 3.917; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1,4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.36 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.57 (bs, 5H), 3.48 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.81 (m, 7H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H).

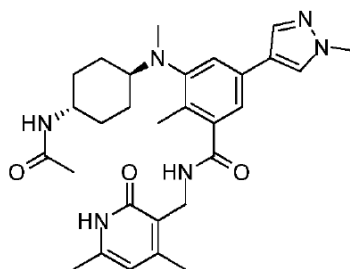
Ejemplo 22: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 22

A una solución en agitación de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml) se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.02 g, 20%). LCMS: 519.40 (M + 1)⁺; HPLC% 96.24 (@ 254 nm) (R_t: 4.247; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.69 (bs, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74-1.76 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.36-1.46 (m 4H).

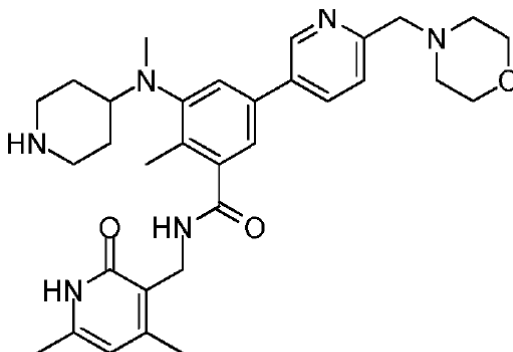
Ejemplo 23: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 23

Preparado de forma análoga al ejemplo 22 (0.06 g, 40%). LCMS: 519.30 (M + 1)⁺; HPLC% 98.21 (@ 254 nm) (R_t: 4.155; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=2.8 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.48-1.51 (m 2H), 1.10-1.13 (m, 2H).

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



Compuesto 24

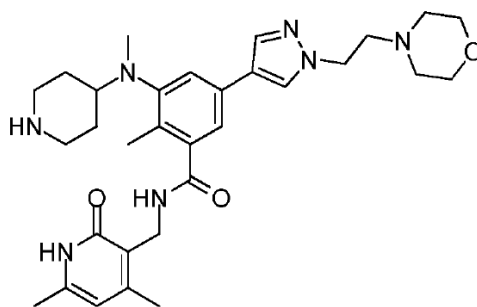
Paso 1: Síntesis de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.5 g, 0.892 mmol), ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.31 g, 1.33 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.103 g, 0.082 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con argón durante 10 min. A continuación, se añadió una solución 2M de Na₂CO₃ (0.34 g, 3.21 mmol) y se purgó de nuevo argón a través de ella durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando MeOH al 5% en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 60-120) para producir 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.40 g, 87.9%).

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

A una solución en agitación de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (5 ml para 0.3 mmol), se añadió ácido acético (1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió el agente reductor NaBH₃CN (1 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completado, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando el 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo deseado. A continuación, este compuesto se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título (0.1 g, 65.78%). LCMS: 559.35 (M + 1)⁺; HPLC: 95.60% (@ 254 nm) (R_t: 3.906; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.22 (d, 2H, J=8 Hz), 8.17 (t, 1H), 7.61 (d, 1H, J=8 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.84 (bs, 4H), 3.26 (bs, 6H), 3.16 (t, 1H), 2.89-2.91 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (bs, 4H).

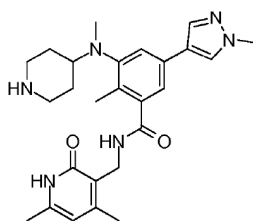
Ejemplo 25: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 25

A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na_2CO_3 (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo. Se enfrió una solución en agitación de este compuesto (1 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al finalizar, la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título (0.06 g, 89%). LCMS: 562.40 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.01% (@ 254 nm) (R_t : 3.838; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.27 (d, 2H, $J=3.6$ Hz), 3.25 (m, 4H), 3.10-3.16 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.79 (bs, 4H). [5 H fusionados en el pico de disolvente]

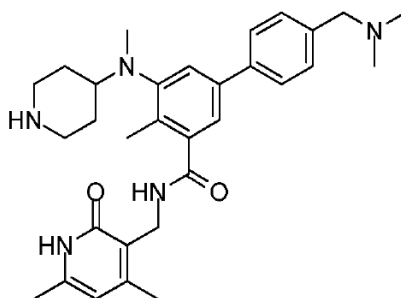
Ejemplo 26: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 26

A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na_2CO_3 (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo. Se enfrió una solución en agitación de este compuesto (1 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al finalizar, la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título (0.07 g, 87%). LCMS: 463.30 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.02% (@ 254 nm) (R_t : 4.145; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.11 (bs, 1H), 2.87-2.89 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 4H).

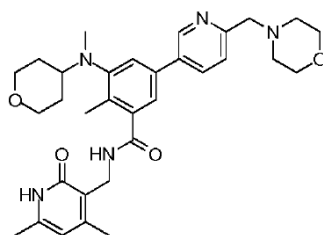
Ejemplo 27: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 27

A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 equiv.) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na_2CO_3 (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo. Se enfrió una solución en agitación de este compuesto (1 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al finalizar, la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título (0.06 g, 90%). LCMS: 516.35 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.28% (@ 254 nm) (R_t : 3.930; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.82 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.77 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.25 (4 H combinado en un pico de disolvente), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 4H).

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



Compuesto 28

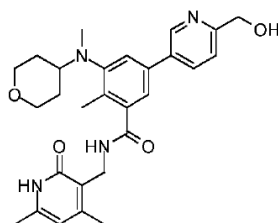
Paso 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0.4 g, 0.86 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.3 g, 1.29 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 ml+2 ml), se añadió Na_2CO_3 (0.32 g, 3.09 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.092 g, 0.086 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 6 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0.28 g, 66%).

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

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.08 g, 70%). LCMS: 560.30 (M + 1)⁺; HPLC: 99.22% (@ 254 nm) (R_t: 3.944; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.02 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.50 (d, 1H, J=8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.85 (d, 2H, J=11.2 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.59-3.60 (m, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (bs, 4H).

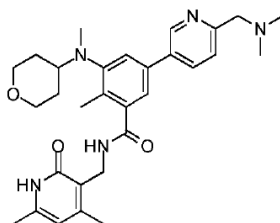
Ejemplo 29: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida



Compuesto 29

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título. LCMS: 491.25 (M + 1)⁺; HPLC: 99.58% (@ 254 nm) (R_t: 3.984; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.44 (t, 1H, J=5.6 Hz), 4.59 (d, 2H, J=5.6 Hz), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.85 (d, 2H, J=10.4 Hz), 3.32 (2H fusionado en el pico del disolvente), 3.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (bs, 4H).

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

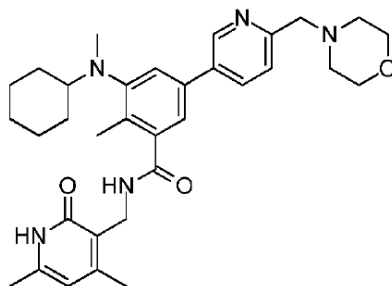


Compuesto 30

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.03 g, 26%). LCMS: 518.25 (M + 1)⁺; HPLC: 89.16% (@ 254 nm) (R_t: 3.982; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo;

Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.83-3.86 (m, 4H), 3.32 (2H fusionado en pico de disolvente), 3.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (3H fusionado en pico de disolvente), 2.40 (bs, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (bs, 4H).

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



Compuesto 31

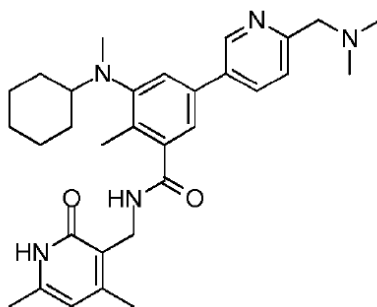
Paso 1: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una solución en agitación de compuesto de bromo 5-bromo-3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.6 g, 1.30 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.450 g, 1.95 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (8 ml+2 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.498 g, 4.5 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.15 g, 0.129 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0.525 g, 83%).

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

A una solución en agitación del compuesto 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida (0.089 g, 53% de rendimiento). LCMS: 558.35 (M + 1)⁺; HPLC: 96.52% (@ 254 nm) (R_t: 4.375; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J=8 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.59-3.61 (m, 6H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (bs, 4H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.42-1.44 (m, 1H), 1.09-1.23 (m, 4H).

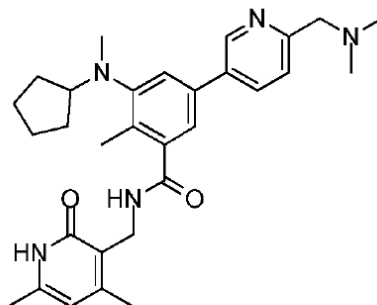
Ejemplo 32: Síntesis de 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 32

A una solución en agitación del compuesto 3-(ciclohexil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (2,5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.017 g, rendimiento del 11%). LCMS: 516.35 (M + 1)⁺; HPLC: 90.32% (@ 254 nm) (R_t: 4.203; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.05 (d, 1H, J=6 Hz), 7.50 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.75 (bs, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (bs, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69-1.71 (m, 4H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 2H).

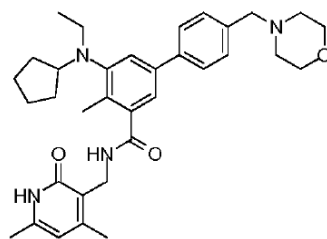
Ejemplo 35: Síntesis de 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 35

A una solución en agitación del compuesto 3-(ciclopentil(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto y el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa dando el compuesto del título como una sal de TFA (0.12 g, 57%). LCMS: 502.30 (M + 1)⁺; HPLC: 99.07% (@ 254 nm) (R_t: 4.059; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0,05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.50 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (d, 2H, J=2 Hz), 3.65 (bs, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (bs, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.50 (m, 4H).

Ejemplo 36: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-5-(metil(piperidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 36

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

5 A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20.57 mmol) y ciclopentanona (8.64 g, 102.8 mmol) en metanol (30 ml), se añadió ácido acético (2.46 g, 41.1 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (3.23 g, 51.4 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Al finalizar, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna para producir 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato de metilo (4 g, 78.2%).

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

10 A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclopentilamino)-2-metilbenzoato (2 g, 6.43 mmol) en DMF (15 ml), se añadieron carbonato de cesio (4.18 g, 12.8 mmol) y yoduro de etilo (5.01 g, 32.15 mmol); la mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 18 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el residuo se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para producir el compuesto crudo deseado, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.7 g, 32.1%).

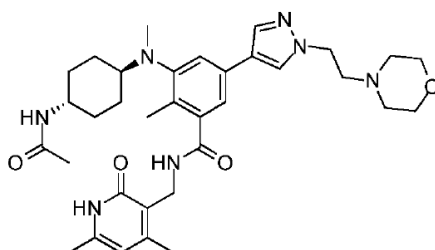
15 Paso 3: Síntesis de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

20 Se añadió NaOH acuoso (0.126 g, 3.09 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.7 g, 2.06 mmol) en etanol (5 ml) y se agita a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y la capa acuosa se acidificó usando HCl diluido a pH 6 y ácido cítrico a pH 4. El producto se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido crudo (0.5 g, 75%). A continuación, se disolvió el ácido (0.5 g, 1.53 mmol) en DMSO (5 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.467 g, 3.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (1.19 g, 2.30 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron, luego el producto se purificó por cromatografía en columna para producir 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.3 g, 42%).

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

30 A una solución en agitación de 5-bromo-3-(ciclopentil(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.3 g, 0.653 mmol) y ácido 4-(morfolinometil)fenilborónico (0.216 g, 0.98 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml + 1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.249 g, 2.35 mmol) y la solución fue purgada con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.075 g, 0.065 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.15 g, 41%). LCMS: 557.35 (M + 1)⁺; HPLC: 99.13% (@ 254 nm) (R_t: 4.128; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=8 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.56-3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.00-3.02 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69-1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.47-1.48 (m, 4H), 0.81 (t, 3H, J=6.4 Hz).

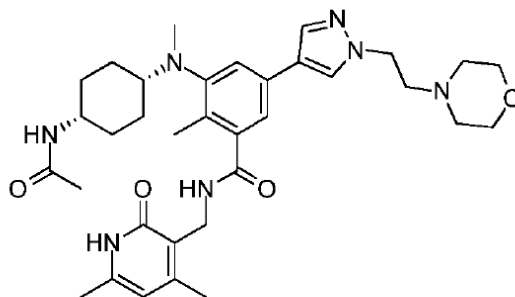
40 Ejemplo 37: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 37

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml + 1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.050 g, 28%). LCMS: 618.35 (M + 1)⁺; HPLC: 95.34% (@ 254 nm) (R_t: 3.760; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=3.2 Hz), 4.21 (t, 2H, J=6 Hz), 3.44-3.53 (m, 5H), 2.72 (t, 3H, J=5.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67-1.88 (m, 7H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.07-1.15 (m, 2H).

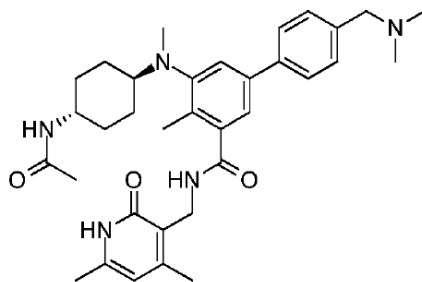
Ejemplo 38: Síntesis de 3-(((1*s*,4*s*)-4-acetamidociclohexil)-(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 38

Se prepara de forma análoga al compuesto 37 (0.020 g, 11%). LCMS: 618.35 (M + 1)⁺; HPLC: 99.00% (@ 254 nm) (R_t: 3.732; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4 Hz), 4.22 (s, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.39-1.41 (m, 4H).

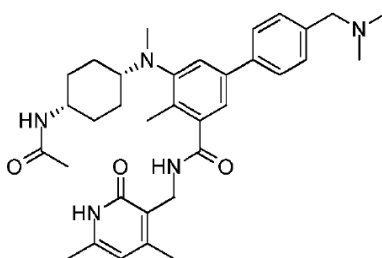
Ejemplo 39: Síntesis de 5-(((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 39

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)-(metil)-amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml) se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.05 g, 30%). LCMS: 572.35 (M + 1)⁺; HPLC: 96.88% (@ 254 nm) (R_t: 3.900; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.67 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.39 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 2H).

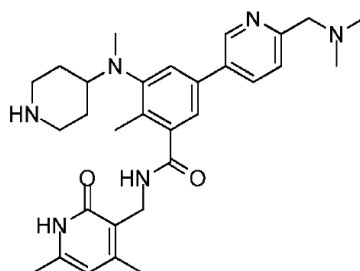
Ejemplo 40: Síntesis de 5-(((1*s*,4*s*)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 40

Preparado de forma análoga al Ejemplo 39 (0.06 g, 36%). LCMS: 572.35 (M + 1)⁺; HPLC: 94.79% (@ 254 nm) (R_t: 3.936; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.70 (bs, 1H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H).

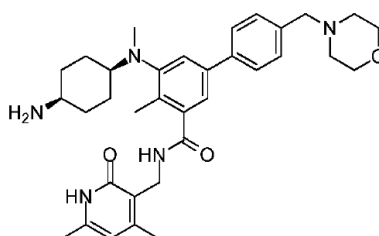
Ejemplo 41: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino) metil)piridin-3-il)-2-metil-3-(metil(piperidin-4-il)amino)benzamida



Compuesto 41

A una solución en agitación de 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (5 ml para 0.3 mmol), se añadió ácido acético (1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se añadió el agente reductor NaBH_3CN (1 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completado, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando el 4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo deseado. A continuación, este compuesto se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar el compuesto del título (0.06 g, 40%). LCMS: 517.25 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.07% (@ 254 nm) (R_t : 3.913; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A: TFA al 0.05% en agua/B: TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.48 (s, 1H), 10.08 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.23 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 8.18 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.25 (d, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (bs, 4H).

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



Compuesto 42

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

A una solución en agitación del isómero cis menos polar, 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo, (4 g, 9.09 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadieron carbonato de cesio (5.9 g, 18.18 mmol) y yoduro de metilo (6.45 g, 45.45 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando los sólidos recogidos con acetato de etilo. El filtrado se concentró para producir el producto deseado que se purificó mediante cromatografía en columna dando 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-benzoato de metilo (1.4 g, 34.14%).

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

Se añadió NaOH acuoso (0.23 g, 5.72 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (1.3 g, 2.86 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se eliminó a presión reducida y la mezcla se acidificó a pH con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (1.13 g, 90.1%).

A continuación, se disolvió el ácido (1.13 g, 2.57 mmol) en DMSO (10 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.87 g, 5.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (2.23 g, 4.28 mmol). Luego se continuó agitando durante la noche. La reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía en columna para dar ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.8 g, 48.7%).

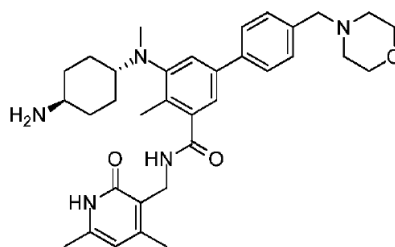
Paso 3: Síntesis de ((1s,4s)-4-((5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.). Después, la solución se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1s,4s)-4-((5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.08 g, 45.71%).

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

Una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.08 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y TFA (2 ml) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.06 g, 88.2%). LCMS: 572.40 (M + 1)⁺; HPLC: 95.39% (@ 254 nm) (R_t: 3.719; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.74-7.78 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H).

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



Compuesto 43

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

A una solución en agitación de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (50 g, 276.2 mmol) en conc. H₂SO₄ (200 ml), 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (43.4 g, 151.8 mmol) se añadió en porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada; el sólido que precipitó se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío dando el compuesto deseado, ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (71.7 g, 99.9%) que se usó tal cual en reacciones posteriores.

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

A una solución en agitación de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (287 g, 1103 mmol) en DMF (150 ml), carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) y yoduro de metilo (626.63 g, 4415 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 8 h. Los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con éter dietílico (5 veces). Los filtrados orgánicos combinados se secaron, se concentraron a presión reducida dando el compuesto deseado 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (302 g, 99%) que se usó tal cual en reacciones adicionales.

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

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (150 g, 544 mmol) en etanol (750 ml), cloruro de amonio (150 g, 2777 mmol) disuelto en agua (750 ml) y se añadieron polvo de hierro (93.3 g, 1636 mmol) con agitación. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y los sólidos recogidos se lavaron con agua y acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó, se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo que se usó tal cual en reacciones adicionales.

Paso 4: Síntesis de 5-bromo-3-((4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metil-benzoato de metilo

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5.0 g, 20.6 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de tert-butilo (5.6 g, 26.7 mmol) en metanol (50 ml), ácido acético (1.2 g, 20.57 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (1.6 g, 26.74 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (dos veces) eluyendo con acetato de etilo/hexano para producir 4 g (44%) de isómero cis menos polar, 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (contaminado con algún material de partida) y 3 g (33%) del isómero trans puro más polar, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo.

Paso 5: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación del isómero trans más polar, 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo, (3 g, 6.81 mmol) en acetonitrilo (40 ml), carbonato de cesio (4.4 g, 13.62 mmol) y yoduro de metilo (4.83 g, 34.05 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró para producir el compuesto crudo deseado que se purificó mediante cromatografía en columna dando 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1.3 g, 43.33%).

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

Se añadió NaOH acuoso (0.23 g, 5.72 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)(metil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1.3 g, 2.86 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el metanol a presión reducida y el residuo se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla acidificada se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (1 g, 83%).

El ácido anterior (1 g, 2.27 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.65 g, 4.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (1.7 g, 3.4 mmol). Se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.7 g, 53.8%).

Paso 7: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo

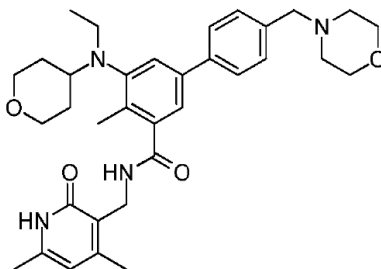
A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y el matraz de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.07 g, 40%).

Paso 8: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.07 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y TFA (2 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.05 g, 84.74%). LCMS: 572.60 (M + 1)⁺; HPLC: 88.92% (@ 254 nm) (R_t: 3.546; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆,

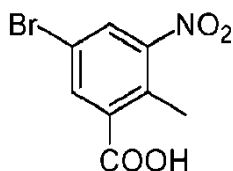
400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.95 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.74 (t, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 44: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



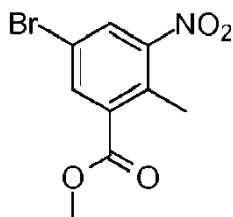
Compuesto 44

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



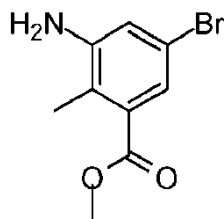
- 10 A una solución en agitación de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (100 g, 552 mmol) en conc. H_2SO_4 (400 ml), 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (88 g, 308 mmol) en porciones a temperatura ambiente y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el compuesto deseado como un sólido (140 g, 98%). El compuesto aislado se llevó directamente al siguiente paso. 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).
- 15

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



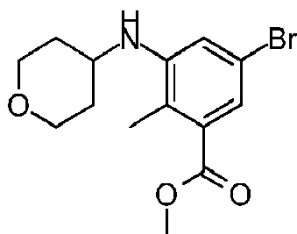
- 20 A una solución en agitación de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (285 g, 1105 mmol) en DMF (2.8 l) a temperatura ambiente se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (626,6 g, 4415 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 8 h. Una vez completada (controlada por TLC), la mezcla de reacción se filtró (para eliminar el carbonato de sodio) y se lavó con acetato de etilo (1 l x 3). El filtrado combinado se lavó con agua (3 l x 5) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1 l x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (290 g, rendimiento del 97%). El compuesto aislado se llevó directamente al siguiente paso. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
- 25

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



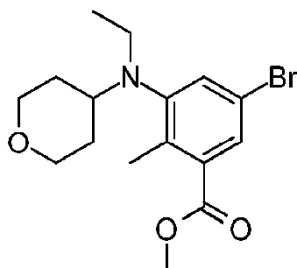
A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (290 g, 1058 mmol) en etanol (1.5 l) se añadió cloruro de amonio acuoso (283 g, 5290 mmol disuelto en 1.5 l de agua). La mezcla resultante se agitó a 80°C a la que se añadió polvo de hierro (472 g, 8451 mmol) en porciones. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Una vez completada, determinada por TLC, la mezcla de reacción se filtró en caliente sobre celite® y el lecho de celite se lavó con metanol (5 l) seguido de lavado con MeOH al 30% en DCM (5 l). El filtrado combinado se concentró al vacío, el residuo obtenido se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (5 l x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (220 g, 85%). El compuesto se llevó directamente al siguiente paso. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H).

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



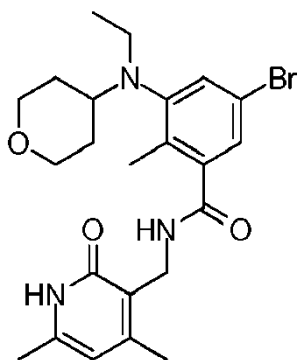
A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (15 g, 61.5 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3)-ona (9.2 g, 92 mmol) en dicloroetano (300 ml) se añadió ácido acético (22 g, 369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39 g, 184 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, determinada por TLC, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción hasta que se obtuvo un pH de 7-8. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo:hexano para producir el compuesto deseado como un sólido (14 g, 69%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.01 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.00 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.84-3.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54-3.56 (m, 1H), 3.43 (t, 2H, J=12 Hz), 2.14 (s, 3H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 2H).

Paso 5: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo



A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 42.7 mmol) en dicloroetano (150 ml) se añadió acetaldehído (3.75 g, 85.2 mmol) y ácido acético (15.3 g, 256 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27 g, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción determinada por TLC, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción hasta que se obtuvo un pH de 7-8, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo:hexano para producir el compuesto deseado como un líquido viscoso (14 g, 93%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.80 (bs, 5H), 3.31 (t, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 1.37-1.50 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, J=6.8 Hz).

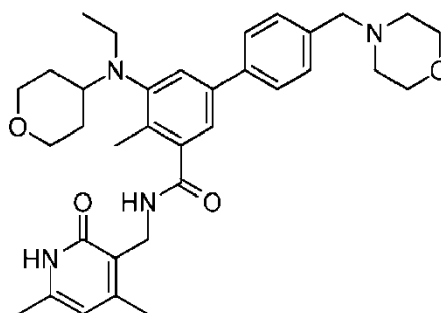
Paso 6: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



A una solución en agitación de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato (14 g, 39.4 mmol) en etanol (100 ml) se añadió NaOH acuoso (2.36 g, 59.2 mmol en 25 ml de agua) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción determinada por TLC, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se acidificó con HCl 1N hasta que se obtuvo un pH 7 y luego se añadió una solución acuosa de ácido cítrico hasta que se obtuvo un pH 5-6. La capa acuosa se extrajo con MeOH al 10% en DCM (200 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido respectivo (14 g, 100%).

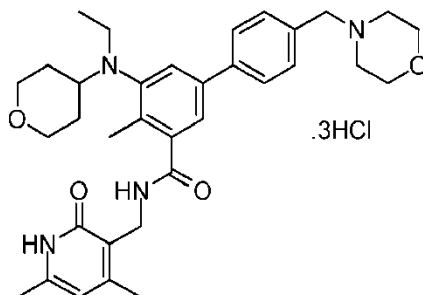
A continuación, se disolvió el ácido anterior (14 g, 40.9 mmol) en DMSO (70 ml) y se preparó 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (12.4 g, 81.9 mmol) añadido a él. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se añadió PYBOP (31.9 g, 61.4 mmol) y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción determinada por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (700 ml), se agitó durante 30 minutos y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó al aire. El sólido obtenido se agitó con acetonitrilo (75 ml x 2), se filtró y se secó al aire. El sólido obtenido se agitó de nuevo con MeOH al 5% en DCM (100 ml), se filtró y se secó completamente al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido (14 g, 74%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.23 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81 (d, 2H, J=10.4 Hz), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 1H), 2.91-2.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.60 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 2H), 0.78 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Paso 7: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



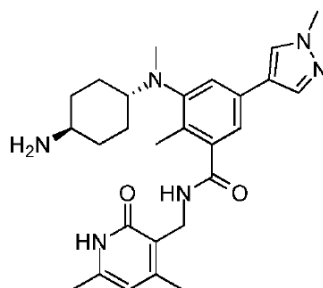
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (14 g, 29.5 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (70 ml/14 ml) se añadió 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (13.4 g, 44.2 mmol) seguido de la adición de Na₂CO₃ (11.2 g, 106.1 mmol). La solución se purgó con argón durante 15 minutos y luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (3.40 g, 2.94 mmol) y la solución se purgó de nuevo con argón durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) eluyendo con metanol: DCM hasta el compuesto del título como un sólido (12 g, 71%). Datos analíticos: LCMS: 573.35 (M + 1)⁺; HPLC: 99.5% (@ 254 nm) (R_t: 3.999; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=2.8 Hz), 3.82 (d, 2H, J=9.6 Hz), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.24 (t, 2H, J=10.8 Hz), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

Paso 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida triclorhidrato



N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (12 g, 21.0 mmol) se disolvió en HCl metanólico (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de tres horas de agitación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se agitó con éter (100 ml X 2) para producir la sal deseada como un sólido (11 g, 77%). Datos analíticos de la sal de tri-HCl: LCMS: 573.40 (M + 1)⁺; HPLC: 99.1% (@ 254 nm) (R_t: 3.961; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (D₂O 400 MHz) δ 7.92 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=8 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.09-4.11 (m, 4H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.77 (t, 3H, J=10.4 Hz), 3.44-3.47 (m, 3H), 3.24-3.32 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.04 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Ejemplo 45: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 45

Paso 1: Síntesis de ((1r,4r)-4-(((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

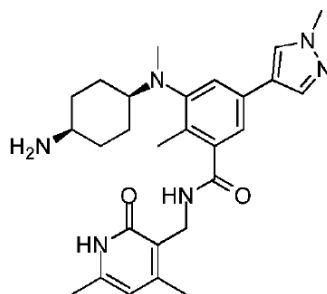
A una solución en agitación de tert-butil((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), Na₂CO₃ (3.6 equiv.) se añadió y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y el matraz de reacción se purgó de nuevo durante 10 min. con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1r,4r)-4-(((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.07 g, 46.6%).

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

Una solución en agitación de ((1r,4r)-4-(((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.07 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.07 g, 98.59%). LCMS: 477.35 (M + 1)⁺; HPLC: 99.16% (@ 254 nm) (R_t: 3.796; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en

agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.84 (s, 3H), 2.96 (bs, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H).

Ejemplo 46: Síntesis de 3-(((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 46

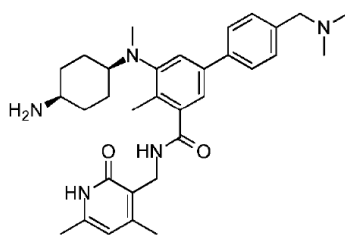
Paso 1: Síntesis de ((1*s*,4*s*)-4-(((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoilato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1*s*,4*s*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)-carbamoilato de tert-butilo (1 equiv.) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.2 equiv.) En una mezcla de dioxano/agua (5 ml + 1 ml), Na₂CO₃ (3.6 equiv.) se añadió. Después, la solución se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1*s*,4*s*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino) ciclohexil)carbamoilato de tert-butilo (0.05 g, 33.3%).

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

Una solución en agitación de tert-butil((1*s*,4*s*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoilato (0.05 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se enfrió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.03 g, 73.1%). LCMS: 477.30 (M + 1)⁺; HPLC: 98.76% (@ 254 nm) (R_t: 3.862; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.08-8.12 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.50 (3 H fusionado en el pico de disolvente), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.47-1.50 (m, 2H).

Ejemplo 47: Síntesis de 5-(((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 47

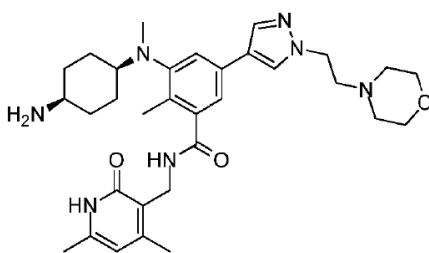
Paso 1: Síntesis de ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), Na₂CO₃ (3.6 equiv.). La solución se purgó luego con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.100 g, 61%).

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

Una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.10 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.05 g, 59.5%). LCMS: 530.35 (M + 1)⁺; HPLC: 97.13% (@ 254 nm) (R_t: 3.672; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (bs, 2H), 1.59-1.63 (m, 4H), 1.48 (m, 2H).

Ejemplo 48: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 48

Paso 1: Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

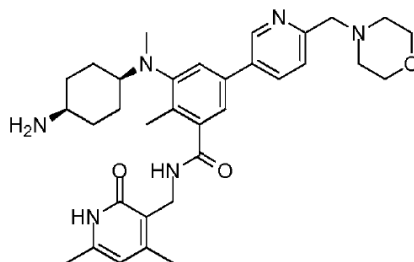
A una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.). La solución se purgó luego con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.120 g, 75.4%).

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

Una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.10 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.06 g, 58.82%). LCMS: 576.40 (M + 1)⁺; HPLC: 96.89% (@ 254 nm) (R_t: 3.481; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.27 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.16 (m, 6H), 2.50 (3H se fusionó en pico de disolvente), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (bs, 2H), 1.57-1.63 (m, 4H), 1.47-1.49 (m, 2H). [3 H se fusionó en el pico de disolvente].

- 5 Ejemplo 49: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 49

Paso 1: Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)-amino)ciclohexil)carbamoato de tert-butilo

- 10 A una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamoato de tert-butilo (0.5 g, 8.71 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.264 g, 1.13 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 ml+2 ml), se añadió Na_2CO_3 (0.333 g, 2.8 mmol). Después, la solución se purgó con argón durante 15 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 g, 0.086 mmol) y la solución se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino) ciclohexil)carbamoato de tert-butilo (0.3 g, 57.3%).

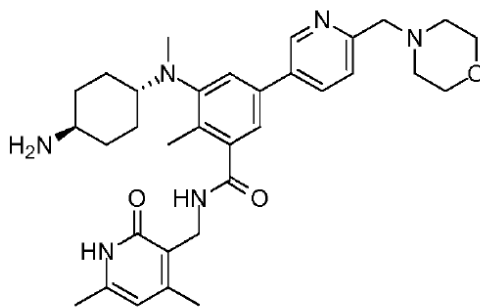
- 20 Paso 2: Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoato de tert-butilo

- 25 A una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoato de tert-butilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 ml), se añadió ácido acético (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoato de tert-butilo.

Paso 3: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- 30 Una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamoato de tert-butilo en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y el producto se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.1 g, 94.33%). LCMS: 573.45 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.94% (@ 254 nm) (R_t : 3.618; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 7.80 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.83 (bs, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (bs, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H).

Ejemplo 50: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 50

Paso 1: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo

- 5 A una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.4 g, 0.696 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.21 g, 0.906 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (8 ml+2 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.332 g, 3.13 mmol). Después, la solución de reacción se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.080 g, 0.069 mmol) y se volvió a purgar con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el
- 10 disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.28 g, 66.98%).

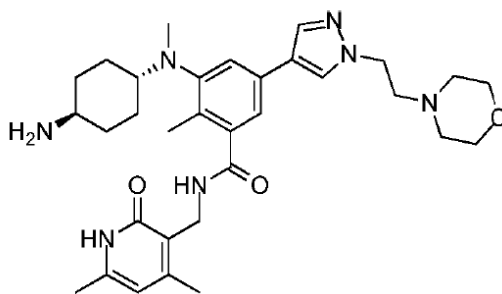
Paso 2: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)-amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

- 15 A una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en metanol (10 ml), ácido acético (2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en columna para producir
- 20 tert-butyl((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)-amino)ciclohexil)carbamato.

Paso 3: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

- 25 Una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)fenil)(metil)-amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se enfrió TFA (2 ml) añadido a él. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto sólido se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.07 g, 82.3%). LCMS: 573.40 (M + 1)⁺; HPLC: 91.56% (@ 254 nm) (R_t: 3.591; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 2H), 7.78 (bs, 3H), 7.61 (d, 1H, J=8 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.52 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=3.2 Hz), 3.84 (bs, 4H), 3.27 (bs, 4H), 2.97 (bs, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H).
- 30

- 35 Ejemplo 51: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 51

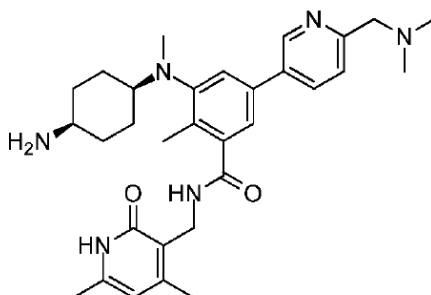
Paso 1: Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 minutos. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y el matraz de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.08 g, 45.45%).

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

Una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.08 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad el compuesto del título como una sal de TFA (0.07 g, 86.41%). LCMS: 576.45 (M + 1)⁺; HPLC: 98.26% (@ 254 nm) (R_t: 3.413; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.27 (d, 2H, J=3.6 Hz), 2.97-3.16 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 2H).

Ejemplo 52: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 52

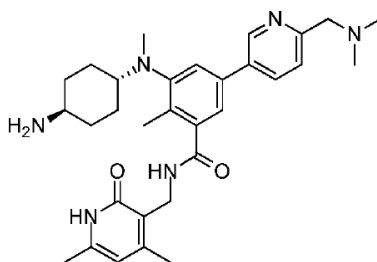
Paso 1: Síntesis de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 ml), ácido acético (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo.

Paso 2: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida

Una solución en agitación de ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se enfrió TFA (2 ml) agregado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y el producto se purificó mediante lavados con disolvente hasta el compuesto del título como una sal de TFA (0.07 g, 93.3%). LCMS: 531.25 (M + 1)⁺; HPLC: 97.59% (@ 254 nm) (R_t: 3.680; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (d, 2H, J=5.2 Hz), 7.80 (bs, 3H), 7.59 (d, 1H, J=8 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.21 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (bs, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H).

Ejemplo 53: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 53

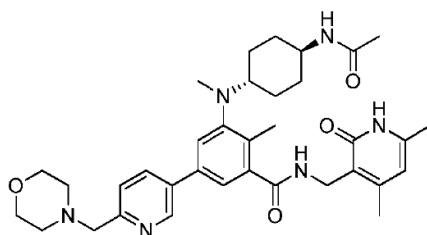
Paso 1: Síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en metanol (10 ml), ácido acético (2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (2.5 equiv.) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo.

Paso 2: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida

Una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilfenil)-(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se enfrió TFA (2 ml) añadido a él. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el producto sólido se purificó mediante lavados con disolvente para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.05 g, 66.6%). LCMS: 531.30 (M + 1)⁺; HPLC: 97.59% (@ 254 nm) (R_t: 3.564; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (bs, 2H), 7.78 (bs, 2H), 7.59 (d, 1H, J=6 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.29 (m, 2H), 2.97 (bs, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H).

Ejemplo 54: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

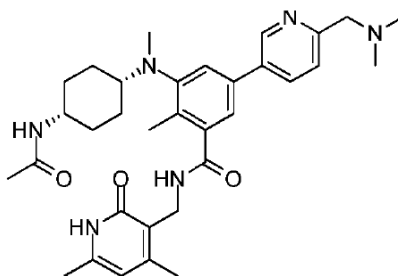


Compuesto 54

El compuesto 54 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 57.

Datos analíticos de: LCMS: 615.55 (M + 1)⁺; HPLC: 98.75% (@ 254 nm) (R_t: 3.854; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.02 (d, 1H, J=8 Hz), 7.67 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J=8 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.59-3.61 (m, 4H), 3.47-3.55 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, J=4 Hz), 2.65 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 5H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.03-1.23 (m, 2H).

- 10 Ejemplo 55: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



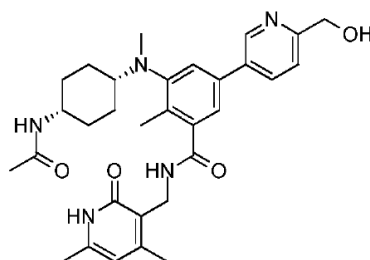
Compuesto 55

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

- 15 A 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.65 g, 1.25 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.38 g, 1.63 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 ml+2 ml) se añadió Na₂CO₃ (0.48 g, 4.53 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.14 g, 0.12 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH
- 20 al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir cis-isómero 3-((4-acetamidociclohexil)-(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0.35 g, 51.16%).

- 25 paso 2: Síntesis de una solución en agitación de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y dimetilamina (5 equiv.) en 5 ml para 0.3 mmol; se añadió ácido acético (2 equiv.) MeOH y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego se añadió NaBH₃CN (1.5 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completado, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o como se especifica, proporcionando el compuesto del título (0.006 g, 3.2%). LCMS: 573.40 (M + 1)⁺; HPLC: 95.52% (@ 254 nm) (R_t: 3.899; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 mL/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.14 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.78 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.2 Hz), 4.26 (bs, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.01 (bs, 1H), 2.61-2.66 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.23 (m, 2H). [2H se fusionó en el pico de disolvente].
- 30
- 35

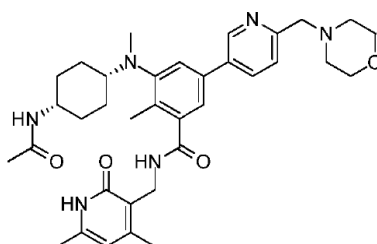
Ejemplo 56: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Compuesto 56

El compuesto 56 se preparó en la misma reacción que el compuesto 55. LCMS: 546.40 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.40% (@ 254 nm) (R_f : 3.845; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.45 (t, 1H, $J=5.2$ Hz), 4.59 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 4.27 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H).

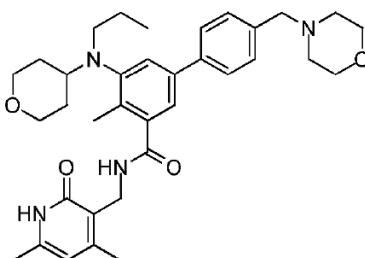
Ejemplo 57: Síntesis de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 57

A una solución en agitación de 3-(((1s,4s)-4-acetamidociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (1 equiv.) y morfolina (5 equiv.) en 5 ml para 0.3 mmol; se añadió ácido acético (2 equiv.) MeOH y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego se añadió NaBH₃CN (1.5 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche. Una vez completado, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o como se especifica, proporcionando el compuesto del título (0.08 g, 43%). LCMS: 615.40 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.64% (@ 254 nm) (R_f : 3.900; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.59-3.61 (m, 4H), 3.50 (t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.00 (bs, 1H), 2.68 (t, 1H, $J=4.4$ Hz), 2.60 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.16-1.29 (m, 2H).

Ejemplo 59: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 59

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

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-benzoato de metil (15 g, 61.5 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3)-ona (9.2 g, 92 mmol) en dicloroetano (300 ml), se añadió ácido acético (22 g, 369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tras lo cual la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (39 g, 183.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción ajustando el pH a 7-8. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo:hexano para producir 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo como un sólido blanquecino (14 g, 69%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato (1 g, 3.04 mmol) y propionaldehído (0.354 g, 6.09 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido acético (1.12 g, 18.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.94 g, 9.14 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar 5-bromo-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (0.96 g, 85.7%).

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

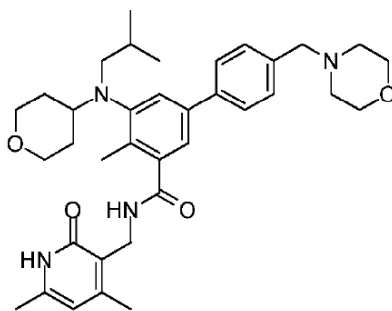
Se añadió NaOH acuoso (0.156 g, 3.8 mmol) a una solución de 5-bromo-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato (0.96 g, 2.59 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, se eliminó el etanol a presión reducida y el residuo se acidificó a pH 6 usando HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron, filtraron y concentraron dando el ácido respectivo (0.8 g, 86.67%).

El ácido anterior (0.8 g, 2.24 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.683 g, 4.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PyBOP (1.75 g, 3.36 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron, filtraron y concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0.9 g, 81.8%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(propil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzamida (0.2 g, 0.412 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (0.148 g, 0.488 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.108 g, 1.01 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.048 g, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.20 g, 83.68%). LCMS: 587.40 (M + 1)⁺; HPLC: 98.68% (@ 254 nm) (R_t: 4.257; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (t, 3H, J=8 Hz), 7.19 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.23 (t, 2H, J=10.8 Hz), 2.94-3.02 (m, 3H), 2.36 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.20-1.25 (m, 2H), 0.76 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Ejemplo 60: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(isobutil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 60

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1 g, 3.04 mmol) e isobutiraldehído (1.09 g, 15.24 mmol) en metanol (15 ml), se añadió ácido acético (0.456 g, 7.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.522 g, 7.56 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-bromo-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.52 g, 54.33%).

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

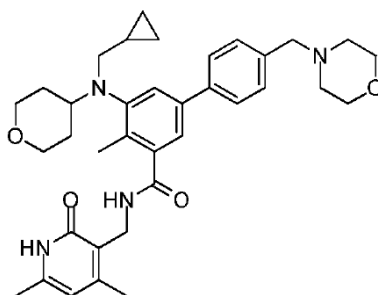
Se añadió NaOH acuoso (0.104 g, 2.61 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.5 g, 1.30 mmol) en etanol (15 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (0.375 g, 76.9%).

El ácido anterior (0.350 g, 9.45 mmol) se disolvió luego en DMSO (5 ml) y se agregó 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.283 g, 18.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (0.737 g, 14.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió y purificó mediante lavados con disolvente dando 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.2 g, 42.01%).

Paso 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(isobutil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.14 g, 0.277 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (0.100 g, 0.333 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.108 g, 1.01 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.032 g, 0.027 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.039 g, 23.49%). LCMS: 601.30 (M + 1)⁺; HPLC: 99.88% (@ 254 nm) (R_t: 5.225; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.83 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.73 (d, 2H, J=8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.62 (t, 2H, J=11.2 Hz), 3.15-3.31 (m, 9H), 2.84 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (bs, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 0.80 (d, 6H, J=6 Hz).

Ejemplo 61: Síntesis de 5-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto. 61

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1 g, 3.04 mmol) y ciclopropanocarbaldéhid (1.06 g, 15.24 mmol) en metanol (15 ml), se añadió ácido acético (0.456 g, 7.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (0.488 g, 7.62 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-bromo-3-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.275 g, 23.70%).

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

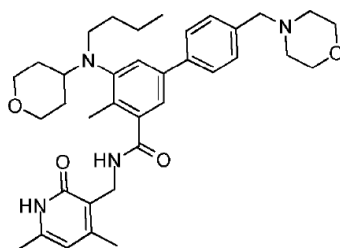
Se añadió NaOH acuoso (0.056 g, 1.45 mmol) a una solución de 5-bromo-3-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (0.275 g, 0.943 mmol) en etanol (5 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (0.25 g, 93.28%).

El ácido anterior (0.250 g, 0.68 mmol) se disolvió en DMSO (3 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.155 g, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de agregar PyBOP (0.708 g, 1.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió y purificó mediante lavados con disolvente dando 5-bromo-3-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.25 g, 73.31%).

Paso 3: Síntesis de 5-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-3-((ciclopropilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.25 g, 0.499 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (0.181 g, 0.598 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.19 g, 1.79 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.057 g, 0.049 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.085 g, 28.52%). LCMS: 599.35 (M + 1)⁺; HPLC: 99.21% (@ 254 nm) (R_i: 4.191; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.51 (s, 1H), 9.83 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=6.4 Hz), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.05-3.16 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (bs, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.66 (bs, 1H), 0.28 (d, 2H, J=7.2 Hz).

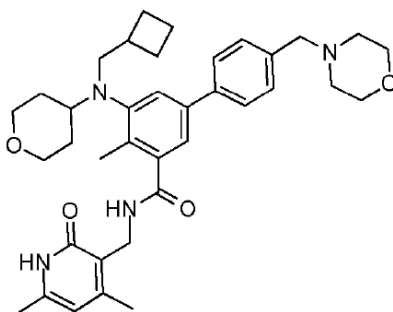
Ejemplo 62: Síntesis de 5-(butil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

**Compuesto 62**

El compuesto 62 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 61.

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 601.35 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.41% (@ 254 nm) (R_f : 4.482; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 9.89 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.75 (d, 2H, J=8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.39 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95-3.98 (m, 3H), 3.83-3.86 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 4H), 3.08-3.11 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.20 (m, 4H), 0.79 (t, 3H, J=6.4 Hz).

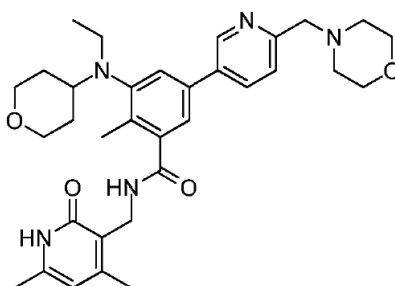
Ejemplo 63: Síntesis de 5-((ciclobutilmetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

**Compuesto 63**

El compuesto 63 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 61.

Datos analíticos: LCMS: 613.35 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.25% (@ 254 nm) (R_f : 4.586; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.08 (bs, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.70-1.78 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 6H).

Ejemplo 64: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

**Compuesto 64**

Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

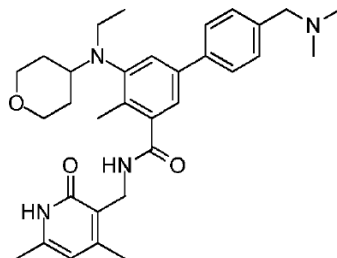
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

- 5 (1 g, 2.15 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.539 g, 2.31 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 ml+3 ml), se añadió Na_2CO_3 (0.82 g, 7.74 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288 g, 0.25 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto deseado (0.60 g, 57%).

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

- 15 A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0.2 g, mmol) en dicloroetano (3 ml) se añadió morfina (5 equiv.) en 5 ml de MeOH y ácido acético (2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añadió NaBH_3CN (1.5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada (controlada por TLC), se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción hasta pH 7-8, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo:hexano para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino. LCMS: 574.25 ($M + 1$)⁺; HPLC: 97.17% (@ 254 nm) (R_f : 3.906; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.46 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=3.6$ Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 6H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J=6.4$ Hz).

- 30 Ejemplo 65: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 65

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 35 A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 42.68 mmol) y acetaldehído (3.75 g, 85.36 mmol) en dicloroetano (150 ml), se añadió ácido acético (15.36 g, 256.08 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27.01 g, 128.04 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna para producir metil 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-benzoato de metilo (14 g, 93.33%).

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

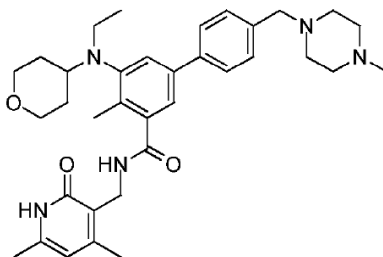
- 45 Se añadió NaOH acuoso (2.36 g, 59.15 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39.43 mmol) en etanol (100 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó a pH 6 con HCl diluido y a pH 4 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (13.9 g, 100%).

El ácido anterior (10 g, 29.23 mmol) se disolvió en DMSO (25 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (8.8 g, 58 mmol) y trietilamina (5.6 g, 58.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (22 g, 43.8 mmol). La mezcla de reacción fue durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron y concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (14 g, 73.68%).

Paso 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.2 g, 0.42 mmol) y ácido 4-((dimetilamino)metil)fenilborónico (0.15 g, 0.505 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.16 g, 1.51 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.048 g, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.120 g, 53.8%). LCMS: 531.30 (M + 1)⁺; HPLC: 94.88% (@ 254 nm) (R_t: 3.949; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39-7.41 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 3H), 2.30 (bs, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

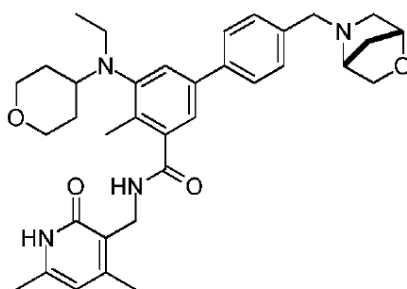
Ejemplo 66: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 66

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.2 g, 0.42 mmol) y ácido 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilborónico (0.159 g, 0.505 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.16 g, 1.51 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.048 g, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.110 g, 44.7%). LCMS: 586.40 (M + 1)⁺; HPLC: 96.03% (@ 254 nm) (R_t: 3.803; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.69 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.47 (t, 3H, J=8 Hz), 7.29 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 4H, J=4 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 8H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, J=6 Hz).

Ejemplo 67: Síntesis de 4'-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.1 g, 28 %);



Compuesto 67

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (14 g, 43 mmol) y acetaldehído (3.75 g, 85.4 mmol) en dicloroetano (150 ml), se añadió ácido acético (15.36 g, 256 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (27.0 g, 128 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 93%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39 mmol) en etanol (100 ml) se añadió solución acuosa NaOH (2.36 g, 59.1 mmol). Después de agitar a 60°C durante 1 h, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó a pH 4 usando HCl diluido seguido de una solución regulador de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para producir el ácido correspondiente (13.9 g).

A una solución en agitación del ácido anterior (10 g, 29 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (8.8 g, 58 mmol) y trietilamina (5.6 g, 58 mmol) en DMSO (25 ml) se añadió PYBOP (22 g, 44 mmol) a 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida para obtener un crudo. La trituración del material crudo con disolvente proporcionó 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (14 g, 73%).

Paso 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (5.0 g, 10 mmol) y ácido (4-formilfenil)borónico (2.35 g, 15.8 mmol) en dioxano/agua (30 ml/10 ml) se añadió Na₂CO₃ (4.01 g, 37.9 mmol). La solución se purgó con argón durante 15 min, Pd(PPh₃)₄ (1.21 g, 1.05 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (3.5 g, 66%).

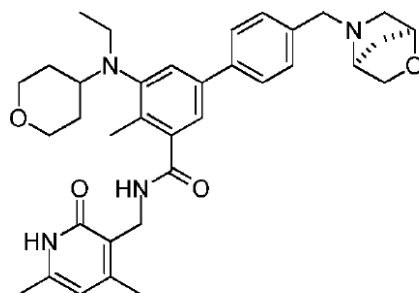
Se utilizó el siguiente procedimiento de aminación reductora para sintetizar los Compuestos 67 a 105

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (1.0 mmol) a la amina requerida (3.0 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido acético (6.0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.63 g, 3.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante RP-HPLC para producir el producto en forma de base libre o sal de trifluoroacetato.

Datos analíticos de 4'-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida: LCMS: 585.25 (M + 1)⁺; HPLC: 99.65% (@ 254 nm) (R_t: 4.019; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo:

1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.39-7.41 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.93 (d, 2H, J=7.2 Hz), 3.82 (d, 2H, J=9.6 Hz), 3.72 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.73 (d, 1H, J=9.2 Hz), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.51-1.67 (m, 5H), 0.82 (t, 3H, J=6.8 Hz).

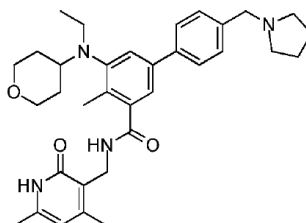
Ejemplo 68: 4'-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0,15 g, 43%) ;



Compuesto 68

Datos analíticos: LCMS: 585.35 ($M + 1$) $^+$; HPLC: 98.99% (@ 254 nm) (R_t : 3.95; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18(s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.93 (d, 1H, J=7.6 Hz), 3.83-3.81(m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.52(d, 1H, J=6.8 Hz.), 3.44(s, 1H), 3.28-3.22(m,2H), 3.09-3.08(m, 3H), 2.73 (d,1H J=10Hz), 2.41 (d,1H J=10Hz), 2.24(s,3H), 2.20(s,3H), 2.10(s,3H), 1.79(m, 1H), 1.67-1.51 (m,5H). 0.83 (t,3H J=6.8Hz).

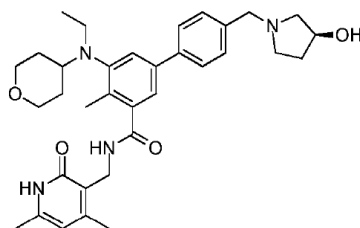
Ejemplo 69: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(pirrolodin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.19 g)



Compuesto 69

Datos analíticos: LCMS: 557.25 ($M + 1$) $^+$; HPLC: 97.70% (@ 254 nm) (R_t : 4.075; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=6.4 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 1H), 2.43 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.69 (m, 6H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

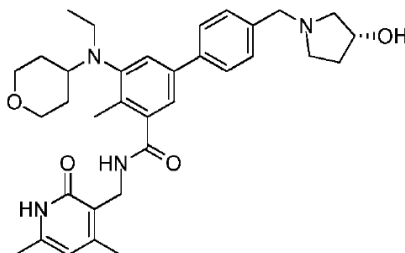
Ejemplo 70: (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-hidroxipirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal de TFA, (0.15 g, 44%)



Compuesto 70

Datos analíticos: LCMS: 573.40 (M + 1)⁺; HPLC: 97.97% (@ 254 nm) (R_i: 3.965; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 10.03-10.30 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.60 (d, 2H, J=8 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.45-4.46 (m, 2H), 4.39-4.40 (m, 2H), 4.29 (d, 2H, J=5.2 Hz), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.01-3.36 (m, 6H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, J=6.4 Hz).

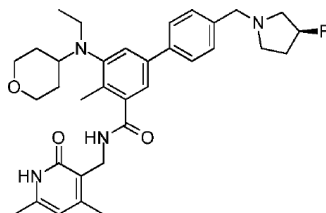
Ejemplo 71: (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-hidroxipirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.125 g, 55%)



Compuesto 71

Datos analíticos: LCMS: 573.40 (M + 1)⁺; HPLC: 96.12% (@ 254 nm) (R_i: 3.921; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 4.19 (bs, 1H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 3H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

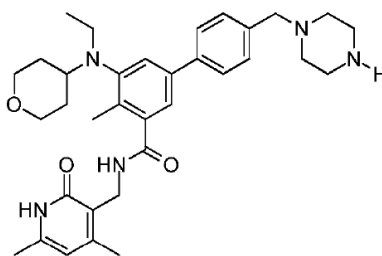
Ejemplo 72: (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-fluoropirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.05 g)



Compuesto 72

Datos analíticos: LCMS: 575.35 (M + 1)⁺; HPLC: 98.44% (@ 254 nm) (R_i: 4.081; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.09-5.25 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

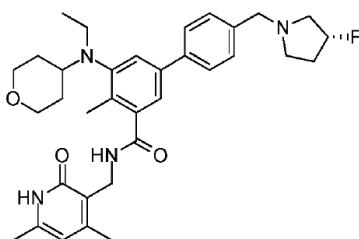
Ejemplo 73: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(piperazin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.18 g, 50%)



Compuesto 73

Datos analíticos: LCMS: 572.10 (M + 1)⁺; HPLC: 96.61% (@ 254 nm) (R_i: 3.736; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.81 (bs, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.47 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.11-3.27 (m, 9H), 2.88 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6 Hz).

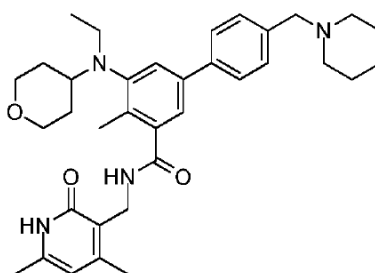
Ejemplo 74: (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(3-fluoropirrolodin-1-ilmetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.07 g, 31%);



Compuesto 74

Datos analíticos: LCMS: 575.35 (M + 1)⁺; HPLC: 97.53% (@ 254 nm) (R_i: 4.079; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.38 (d, 2H, J=4.4 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.12-5.26 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz).

Ejemplo 75: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(piperidin-1-ilmetil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.1 g, 88%);

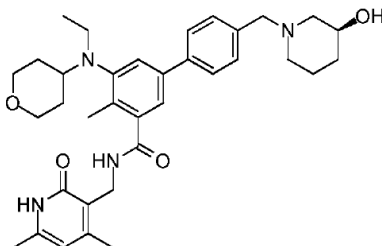


Compuesto 75

Datos analíticos: LCMS: 571.25 (M + 1)⁺; HPLC: 98.25% (@ 254 nm) (R_i: 4.147; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl,

Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=5.2 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.82-3.83 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.24 (t, 2H, J=11.2 Hz), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.32 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 6H), 1.38-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz).

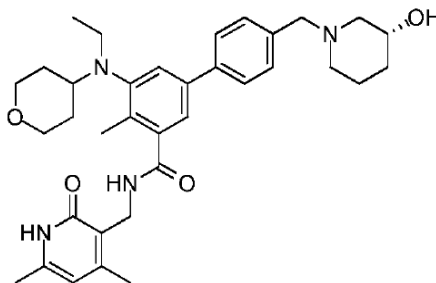
Ejemplo 76: (S)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.25 g, 71,4%);



Compuesto 76

Datos analíticos: LCMS: 587.40 (M +1)⁺; HPLC: 97.63% (@ 254 nm) (Tr; 3,997; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (d, 1H, J=4.8 Hz), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 3H), 2.99-3.01 (m, 2H), 2.79 (d, 1H, J=6.8 Hz), 2.65 (d, 1H, J=10.8 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.39-1.51 (m, 4H), 1.04-1.10 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

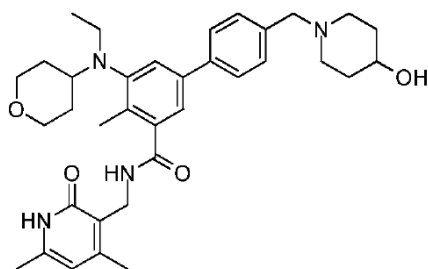
Ejemplo 77: (R)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.11 g, 48,6%);



Compuesto 77

Datos analíticos: LCMS: 587.45 (M +1)⁺; HPLC: 98.65% (@ 254 nm) (R_t; 3.976; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-1.86 (m, 3H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.04-1.06 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

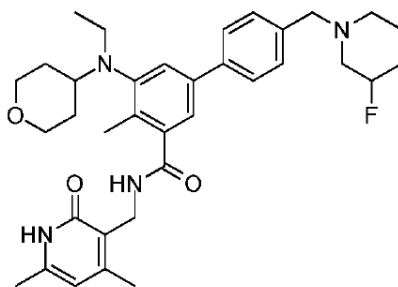
Ejemplo 78: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.2 g, 57%);



Compuesto 78

Datos analíticos: LCMS: 587.20 (M +1)⁺; HPLC: 99.89% (@ 254 nm) (R_i: 1.456; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.53 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz).

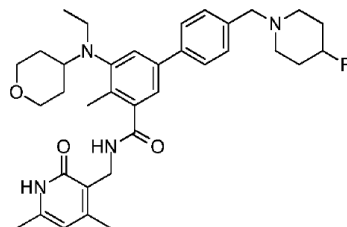
Ejemplo 79: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-fluoropiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.2 g, 56%);



Compuesto 79

Datos analíticos: LCMS: 589.35 (M +1)⁺; HPLC: 96.06% (@ 254 nm) (R_i: 4.092; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.56-4.68 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 3H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

Ejemplo 80: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.09 g, 25%);

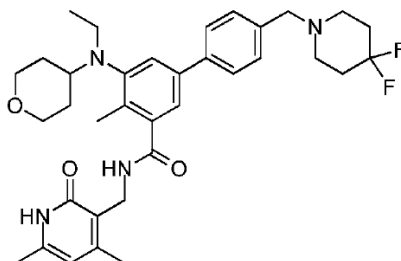


Compuesto 80

Datos analíticos: LCMS: 589.30 (M +1)⁺; HPLC: 95.46% (@ 254 nm) (R_i: 4.156; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.2 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.22-

3.25 (m, 3H), 3.08-3.09 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

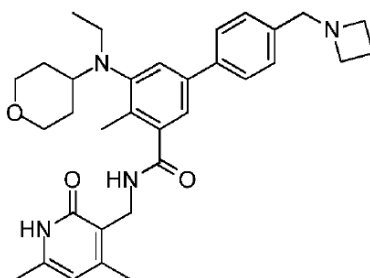
Ejemplo 81: 4'-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, (0.1 g, 27%);



Compuesto 81

Datos analíticos: LCMS: 607.35 (M + 1)⁺; HPLC: 95.48% (@ 254 nm) (R_i: 4.237; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=3.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 4H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz). [4 H se fusionó en el pico de disolvente].

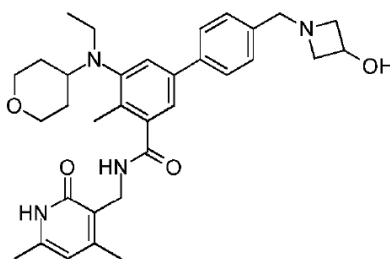
Ejemplo 82: 4'-((azetidin-1-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 82

Datos analíticos: LCMS: 543.40 (M + 1)⁺; HPLC: 96.50% (@ 254 nm) (R_i: 4.010; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.54 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, J=8 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.98-3.11 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=7.2 Hz).

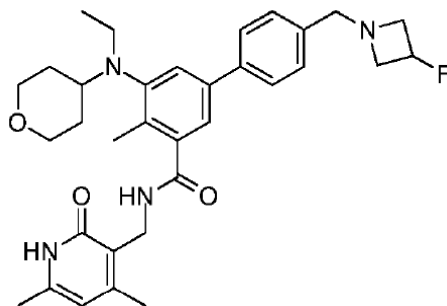
Ejemplo 83: N-((4, 6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 83

Datos analíticos: LCMS: 559.80 (M +1)⁺; HPLC: 96.10% (@ 254 nm) (R_t: 3.917; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.54 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, J=4.4 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.28 (d, 1H, J=6.4 Hz), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=7.2 Hz).

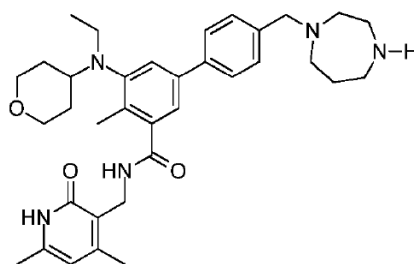
Ejemplo 84: N-((4, 6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 84

Datos analíticos: LCMS: 561.25 (M +1)⁺; HPLC: 97.99% (@ 254 nm) (R_t: 4.021; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.04-1.06 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz) [2H fusionado en el pico de disolvente].

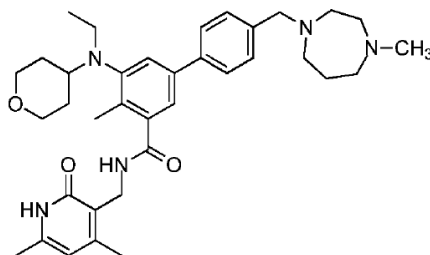
Ejemplo 86: 4'-((1,4-diazepan-1-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 86

Datos analíticos: LCMS: 585.37 (M +1)⁺; HPLC: 87.74% (@ 254 nm) (R_t: 3.715; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Col. Temp.: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.08-3.09 (m, 3H), 3.02 (bs, 4H), 2.96 (m, 3H), 2.64-2.66 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

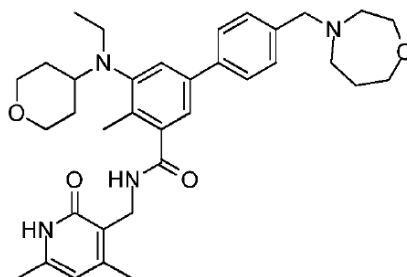
Ejemplo 87: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 87

Datos analíticos: LCMS: 600.30 (M + 1)⁺; HPLC: 99.46% (@ 254 nm) (R_t: 3.713; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=5.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=5.2 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.09-3.28 (m, 3H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 5H), 2.56 (t, 2H, J=6 Hz), 2.24 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

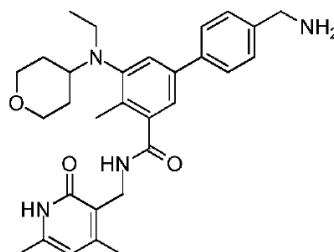
Ejemplo 88: 4'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 88

Datos analíticos: LCMS: 587.40 (M + 1)⁺; HPLC: 96.85% (@ 254 nm) (R_t: 4.055; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.69 (t, 3H, J=6 Hz), 3.64 (s, 1H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz).

Ejemplo 89: 4'-(aminometil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

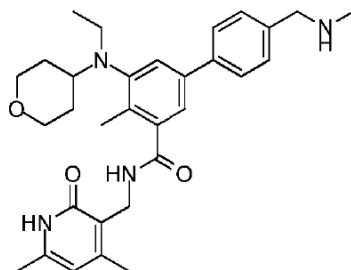


Compuesto 89

Datos analíticos: LCMS: 503.40 (M + 1)⁺; HPLC: 79.83% (@ 254 nm) (R_t: 3.846; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.63 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.47

(d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.92 (s, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

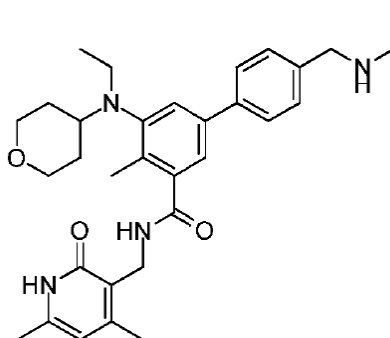
Ejemplo 90: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((metilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 90

Datos analíticos: LCMS: 517.30 (M +1)⁺; HPLC: 98.05% (@ 254 nm) (R_t: 3.886; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.51 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.11-3.25 (m, 3H), 3.04-3.09 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

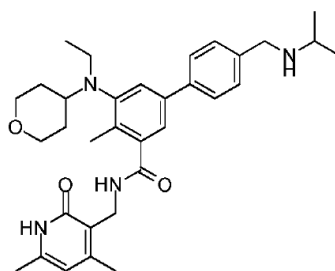
Ejemplo 91: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((etilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 91

Datos analíticos: LCMS: 531.35 (M +1)⁺; HPLC: 98.28% (@ 254 nm) (R_t: 3.977; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=2 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=6 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.01-3.11 (m, 3H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

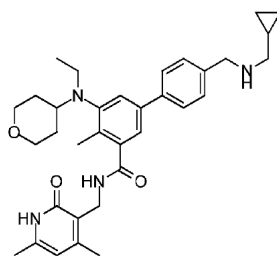
Ejemplo 92: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((isopropilamino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal de TFA



Compuesto 92

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 545.40 (M +1)⁺; HPLC: 94.74% (@ 254 nm) (R_t: 4,081; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 4.19 (t, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, J=10.8 Hz), 3.09-3.22 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 3H), 1.28 (d, 6H, J=6.4 Hz), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

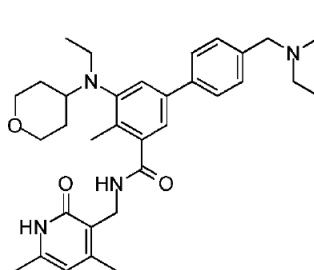
Ejemplo 93: 4'-((ciclopropilmetil)amino)metil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H)-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 93

Datos analíticos: LCMS: 557.35 (M +1)⁺; HPLC: 96.44% (@ 254 nm) (R_t: 4.182; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.55 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.22-3.24 (m, 3H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.36 (d, 2H, J=6.8 Hz), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 4H), 0.38-0.39 (m, 2H), 0.07-0.08 (m, 2H).

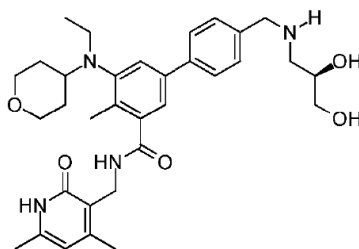
Ejemplo 94: 4'-((dietil)amino)metil-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H)-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 94

Datos analíticos: LCMS: 559.20 (M +1)⁺; HPLC: 98.33% (@ 254 nm) (R_t: 4.126; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=5.2 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=5.2 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.98 (t, 6H, J=7.2 Hz), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

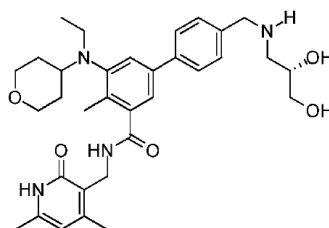
Ejemplo 95: (R)-4'-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 95

Datos analíticos: LCMS: 599.35 (M + 1)⁺; HPLC: 93.58% (@ 254 nm) (R_t: 3.808; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.51-4.56 (m, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.11-3.25 (m, 3H), 3.01-3.09 (m, 3H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

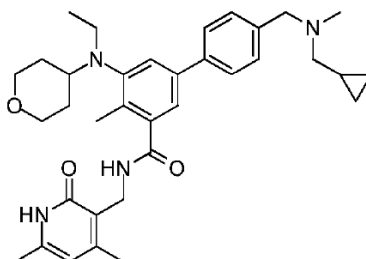
Ejemplo 96: (S)-4'-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 96

Datos analíticos: LCMS: 577.25 (M + 1)⁺; HPLC: 96.96% (@ 254 nm) (R_t: 3.812; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.55 (bs, 1H), 3.22-3.28 (m, 3H), 3.01-3.11 (m, 3H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz).

Ejemplo 97: 4'-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

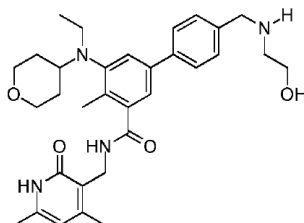


Compuesto 97

Datos analíticos: LCMS: 571.40 (M + 1)⁺; HPLC: 99.80% (@ 254 nm) (R_t: 4.243; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8

Hz), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J=8 Hz), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.46-0.47 (m, 2H), 0.081 (m, 2H).

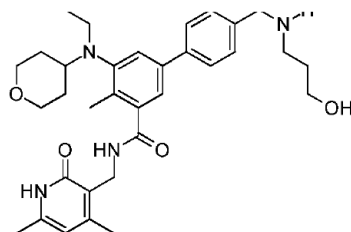
Ejemplo 98: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(((2-hidroxietil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 98

Datos analíticos: LCMS: 547.35 (M +1)⁺; HPLC: 96.46% (@ 254 nm) (R_t: 3.862; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Col. Temp.: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.44 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=4.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

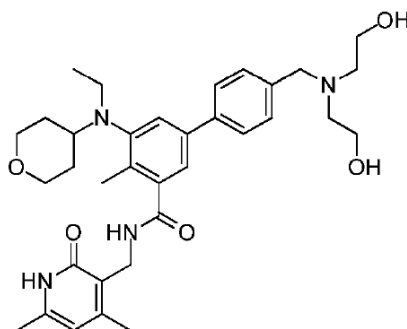
Ejemplo 99: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(((3-hidroxipropil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 99

Datos analíticos: LCMS: 561.30 (M +1)⁺; HPLC: 96.82% (@ 254 nm) (R_t: 3.911; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz) [1 H fusionado en el pico de disolvente].

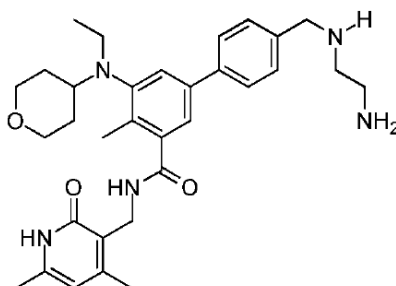
Ejemplo 100: 4'-((bis (2-hidroxietil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal de TFA



Compuesto 100

Datos analíticos Sal de TFA: LCMS: 591.25 (M + 1)⁺; HPLC: 99.00% (@ 254 nm) (R_i: 3.860; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=3.2 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.78-3.90 (m, 6H), 3.18-3.28 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.67 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, J=6.8 Hz).

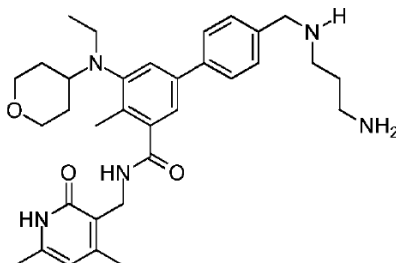
Ejemplo 101: 4'-(((2-aminoetil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 101

Datos analíticos: LCMS: 546.35 (M + 1)⁺; HPLC: 93.12% (@ 254 nm) (R_i: 3.721; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.74 (d, 2H, J=8 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26-4.29 (m, 3H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 8H), 3.03 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6Hz).

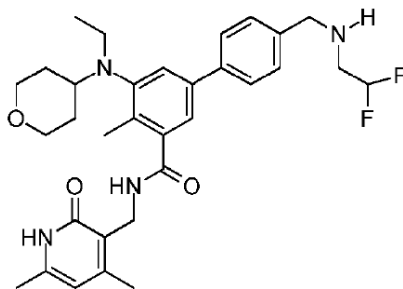
Ejemplo 102: 4'-(((3-aminopropil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida sal de TFA



Compuesto 102

Datos analíticos Sal de TFA: LCMS: 560.20 (M + 1)⁺; HPLC: 98.90% (@ 254 nm) (R_i: 3.611; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.48 (s, 1H), 8.93 (bs, 2H), 8.20 (t, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.73 (d, 2H, J=8 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 4.19 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 2H), 3.25 (t, 2H, J=11.2 Hz), 3.11-3.16 (m, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.87-2.88 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

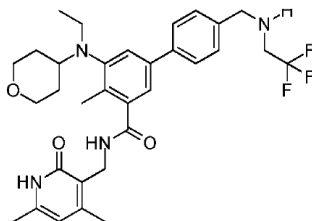
Ejemplo 103: 4'-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 103

Datos analíticos: LCMS: 567.30 (M +1)⁺; HPLC: 92.86% (@ 254 nm) (R_t: 3.984; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.01 (t, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

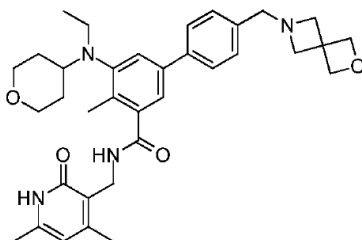
Ejemplo 104: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 104

Datos analíticos: LCMS: 585.25 (M +1)⁺; HPLC: 99.52% (@ 254 nm) (R_t: 4.175; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39-7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.80-3.83 (m, 4H), 2.93-3.27 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

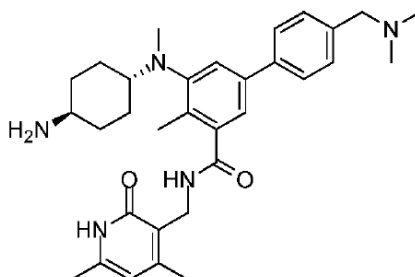
Ejemplo 105: 4'-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 105

Datos analíticos: LCMS: 585.40 (M +1)⁺; HPLC: 99.67% (@ 254 nm) (R_t: 3.99; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.32 (2 protones fusionados en el pico de disolvente), 3.24-3.22 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

Ejemplo 108: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(metil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 108

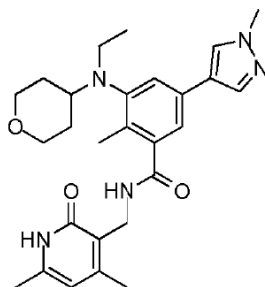
Paso 1: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(metil)amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1 equiv.) y N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina (1.2 equiv.) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml + 1 ml), se añadió Na₂CO₃ (3.6 equiv.) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) y el matraz de reacción se purgó de nuevo durante 10 min con argón. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.08 g, 48.78%)

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

Una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-4'-((dimetilamino)metil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.08 g) en DCM (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad produciendo el compuesto del título como una sal de TFA (0.06 g, 89.55%). LCMS: 530.35 (M + 1)⁺; HPLC: 89.74% (@ 254 nm) (R_t: 3.557; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.74-7.76 (m, 4H), 7.55 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28-4.31 (m, 4H), 2.97 (bs, 1H), 2.74 (d, 6H, J=4.4 Hz), 2.66 (s, 3H), 2.20 (d, 6H, J=2 Hz), 2.10 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.28-1.30 (m, 2H) [1H fusionado en el pico de disolvente].

Ejemplo 109: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(il-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

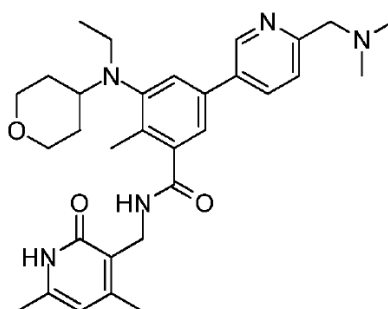


Compuesto 109

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.2 g, 0.42 mmol) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (0.105 g, 0.505 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml + 1 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.16 g, 1.51 mmol) y la solución se purgó con argón durante

15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.048 g, 0.042 mmol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.100 g, 50%). LCMS: 478.20 ($M + 1$)⁺; HPLC: 95.82% (@ 254 nm) (R_t : 4.322; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.81-3.83 (m, 5H), 3.21-3.26 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

Ejemplo 110: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



Compuesto 110

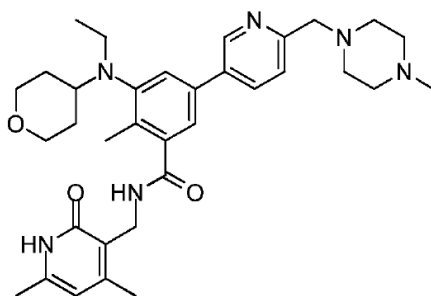
Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1 g, 2.15 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.539 g, 2.31 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 ml + 3 ml), se añadió Na_2CO_3 (0.82 g, 7.74 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288 g, 0.25 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto deseado (0.60 g, 57%).

Paso 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

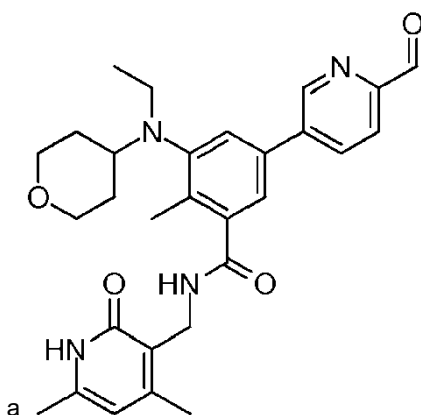
A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida (0.102 g, 0.203 mmol) y dimetilamina (0.044 g, 2M 0.507 ml, 1.01 mmol) en dicloroetano (3 ml), se añadió ácido acético (0.073 g, 1.021 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.129 g, 0.609 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Una vez completada, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió agua, la extracción se llevó a cabo usando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando material crudo que se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.08 g, 75%). LCMS: 532.30 ($M + 1$)⁺; HPLC: 97.53% (@ 254 nm) (R_t : 3.878; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.20 (t, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, $J=6.8$ Hz).

Ejemplo 111: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 111

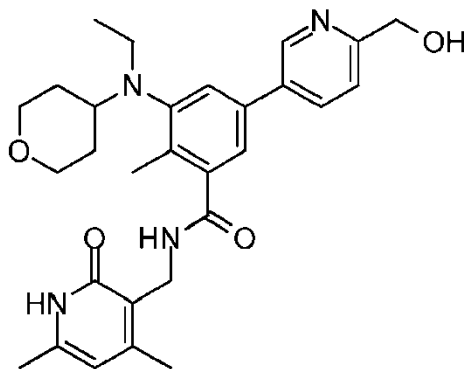
Paso 1a: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metilbenzamida



- 5 A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

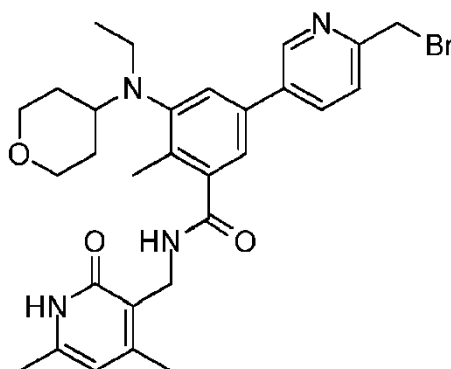
(1 g, 2.15 mmol) y ácido (6-formilpiridin-3-il)borónico (0.539 g, 2.31 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (15 ml + 3 ml), se añadió Na_2CO_3 (0.82 g, 7.74 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288 g, 0.25 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto deseado (0.60 g, 57%).

- 15 Paso 1b: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida



Cuando se repitió la reacción anterior en una escala de 1.5 g, se aisló N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida (0.350 g, 22%).

- 20 Paso 2: Síntesis de 5-(6-(bromometil)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

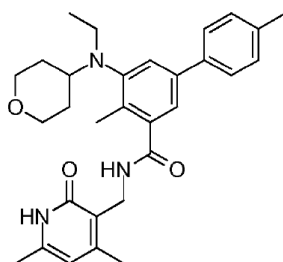


A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-2-metilbenzamida (0.35 g, 0.694 mmol) en DCM (5 ml), se añadió trifenilfosfina (0.361 g, 1.38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Finalmente, se añadió en porciones CBr_4 (0.318 g, 1.38 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al finalizar, se añadió agua a la masa de reacción y se llevó a cabo la extracción utilizando DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para dar material crudo el cual luego de la purificación en columna dio el compuesto deseado (0.35 g, 89%).

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

A una solución en agitación de 5-(6-(bromometil)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.175 g, 0.309 mmol) disuelta en THF (2 ml), se añadió 1-metilpiperazina (0.309 g, 1.54 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Al finalizar, se añadió agua a la masa de reacción y se llevó a cabo la extracción utilizando DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando material crudo que luego se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (0.028 g, 15%). LCMS: 587.40 ($M+1$)⁺; HPLC: 98.05% (@ 254 nm) (R_t : 3.831; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.59 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4 Hz), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.16-3.43 (m, 13H), 2.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, J=6.4 Hz).

Ejemplo 112: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

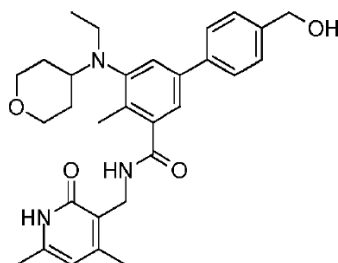


Compuesto 112

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0.42 mmol) y ácido p-tolilborónico (86 mg, 0.63 mmol) en dioxano (3 ml), se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 2M (0.75 ml, 1.51 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48 mg, 0.04 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (150 mg, 73%). LCMS: 488.20 ($M+1$)⁺; HPLC: 99.33% (@ 254 nm) (R_t : 5.393; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.51 (d, 2H, J=8 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8 Hz), 7.19 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m,

2H), 3.01 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.8 Hz).

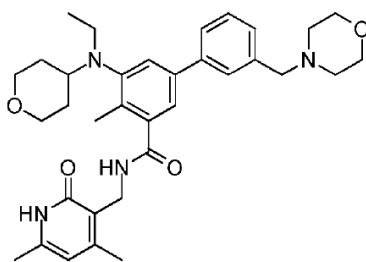
Ejemplo 113: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(hidroximetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 113

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (200 mg, 0.42 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (96 mg, 0.63 mmol) en dioxano (2.5 ml), se añadió solución acuosa 2M de Na_2CO_3 (0.75 ml, 1.51 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48 mg, 0.04 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (130 mg, 62%). LCMS: 504.15 ($M + 1$); HPLC: 98.86% (@ 254 nm) (R_t : 4.240; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.20 (t, 1H, J=5.2 Hz), 4.52 (d, 2H, J=5.6 Hz), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

Ejemplo 114: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-3'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 114

Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

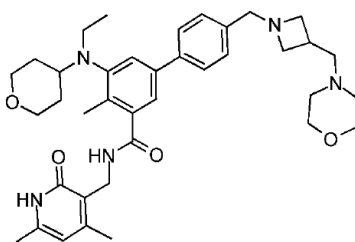
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (400 mg, 0.84 mmol) y ácido (3-formilfenil)borónico (189 mg, 1.26 mmol) en dioxano (2 ml), se añadió solución acuosa 2M de Na_2CO_3 (1.5 ml, 3.03 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97 mg, 0.08 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (270 mg, 64%).

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

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (270 mg, 0.53 mmol) y morfolina (94 mg, 1.07 mmol) en dicloroetano (5

ml), se añadió ácido acético (194 mg, 3.23 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (343 mg, 1.61 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (200 mg, 65%). LCMS: 573.25 (M + 1)⁺; HPLC: 90.21% (@ 254 nm) (R_t: 4.048; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.08-3.10 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz).

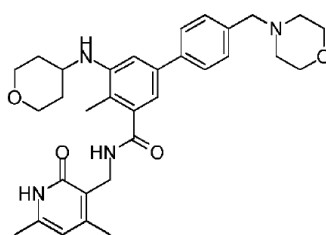
Ejemplo 115: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((3-(morfolinometil)azetidín-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 115

El compuesto 115 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 67. Datos analíticos: LCMS: 642.45 (M + 1)⁺; HPLC: 93.13% (@ 254 nm) (R_t: 3.803; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.54 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 6H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Ejemplo 116: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-((morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 116

Paso 1: Síntesis de 4-metil-4'-((morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

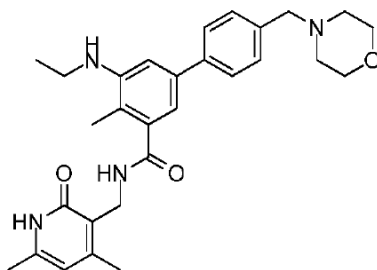
A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (600 mg, 1.83 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (833 mg, 2.75 mmol) en dioxano (9 ml), se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (3.30 ml, 6.60 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (211 mg, 0.18 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (500 mg, 77%).

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

Se añadió NaOH acuoso (73 mg, 1.76 mmol) a una solución en agitación de metil 4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato (500 mg, 1.17 mmol) en etanol (10 ml) y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. Una vez completada, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 veces) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el ácido respectivo (350 mg, 72.4%).

A una solución enfriada con hielo agitada del ácido anterior (200 mg, 0.48 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron EDCI (139 mg, 0.73 mmol) y trietilamina (0.17 ml, 1.21 mmol). Luego, después de un intervalo de 15 minutos de agitación a 0°C, se añadió HOBt (78 mg, 0.58 mmol) seguido de 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (148 mg, 0.97 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (5 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de lavados con disolvente proporcionó el compuesto del título (50 mg, 19%). LCMS: 545,15 (M + 1)⁺; HPLC: 95.86% (@ 254 nm) (R_t: 4.382; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.54 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J=7.6 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.83 (d, 2H, J=7.6 Hz), 4.58 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.26 (d, 2H, J=4 Hz), 4.04 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.41-3.47 (m, 3H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.50-1.52 (m, 2H).

Ejemplo 117: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 117

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etilamino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (1.0 g, 4.09 mmol) y acetaldehído (180 mg, 4.09 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido acético (1.47 g, 24.58 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.6 g, 12.29 mmol) a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (600 mg, 55%).

Paso 2: Síntesis de 5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(etilamino)-2-metilbenzoato de metilo (600 mg, 2.2 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (1.0 g, 3.3 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (3.96 ml, 7.93 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (255 mg, 0.22 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (800 mg, 98%).

Paso 3: Síntesis del ácido 5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

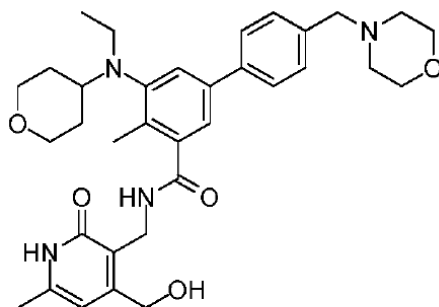
Se añadió NaOH acuoso (130 mg, 3.25 mmol) a una solución en agitación del compuesto 6 (800 mg, 2.17 mmol) en etanol (10 ml) y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. Una vez completada, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH ~6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 veces) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto deseado (700 mg, 91%). LCMS: 355,05 (M + 1)⁺; HPLC: 89.74% (@ 254 nm) (R_t: 3.854; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min,

Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.45 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, $J=11.2$ Hz), 3.79 (t, 2H, $J=12$ Hz), 3.53 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

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

Se disolvió ácido 5-(etilamino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (300 mg, 0.84 mmol) en DMSO (2 ml) y se añadió 3-(amino metil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (257 mg, 1.69 mmol). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió PyBOP (660 mg, 1.26 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (5 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de lavados con disolvente proporcionó el compuesto del título (100 mg, 24%). LCMS: 489.20 ($M+1$)⁺; HPLC: 96.41% (@ 254 nm) (R_t: 4.060; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.73 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 5.86 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (d, 2H, $J=4$ Hz), 3.95 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, $J=6.8$ Hz).

Ejemplo 118: Síntesis 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 118

Paso 1: Síntesis de tert-butildimetil(prop-2-in-1-ilo)xilano

A una solución en agitación enfriada con hielo de prop-2-in-1-ol (10.0 g, 178.3 mmol) e imidazol (18.2 mg, 267.5 mmol) en dicloroetano (500 ml), se añadió TBDMSC1 (40.24 g, 267.5 mmol) y se continuó agitando a 0°C durante 1.5 h. Al finalizar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de lavados con disolvente proporcionó el compuesto deseado (20 g, 67%).

Paso 2: Síntesis de 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)pent-3-in-2-ona

A una solución en agitación de tert-butildimetil(prop-2-in-1-ilo)xilano (20.0 g, 116.9 mmol) en THF (400 ml) a -78°C se añadió n-BuLi (90 ml, 140.0 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió éterato de trifluoruro de boro (18 ml, 140.0 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se añadió anhídrido acético (15 ml, 153.0 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en 2.5 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa 1N de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de lavados con disolvente proporcionó C (13 g, 52%).

Paso 3: Síntesis de 4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

A una solución en agitación del compuesto 5-((tert-butildimetilsilil)oxi)pent-3-in-2-ona (13.0 g, 61.0 mmol) y cianoacetamida (6.2 g, 73.2 mmol) en una mezcla de etanol y agua (9: 1) (270 ml) a temperatura ambiente, se añadió acetato de piperidina (catalítico) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después de eliminar el disolvente, se añadió agua y se filtró el producto sólido. El producto sólido al lavar con agua seguida de éter y hexano proporcionó el compuesto deseado (5.5 g, 32%).

Paso 4: Síntesis de 3-(aminometil)-4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A una solución en agitación de 4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (5.5 g, 19.7 mmol) en metanol (100 ml) y amoníaco (30 ml) se añadió níquel Raney (cuantitativo) y la mezcla de reacción se

agitó en presencia de hidrógeno bajo presión de balón durante 14 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto deseado (3.5 g, 63%).

Paso 5: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

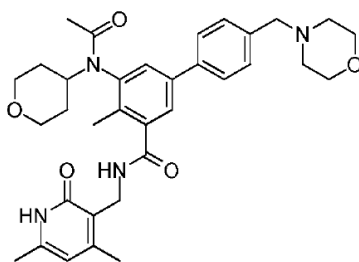
Se añadió NaOH acuoso (70 mg, 1.7 mmol) a una solución en agitación de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (400 mg, 1.1 mmol) en etanol (60 ml) y se continuó agitando a 60°C durante 1 h. Una vez completado, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH ~6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 veces) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el ácido respectivo (320 mg, 83.55%).

El ácido anterior (400 mg, 1.1 mmol) se disolvió luego en DMSO (4 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (525 mg, 1.7 mmol). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió PyBOP (900 mg, 1.6 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (5 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de lavados con disolvente proporcionó el compuesto deseado (230 mg, 40%).

Paso 6: Síntesis 5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (250 mg, 0.5 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (230 mg, 7.6 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (0.9 ml, 1.8 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0.05 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (60 mg, 25%). LCMS: 589.35 (M + 1)⁺; HPLC: 95.58% (@ 254 nm) (R_t: 3.524; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.54 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.38 (d, 2H, J=5.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J=4.8 Hz), 4.25 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.01-3.09 (m, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.4 Hz).

Ejemplo 119: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-(N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 119

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-(N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato de metilo

Se calentó una solución de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (520 mg, 1.58 mmol) a 70°C en 3 ml acético de anhídrido durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto objetivo (400 mg, 68%).

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

Una mezcla de 5-bromo-2-metil-3-(N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato de metilo (400 mg, 1.08 mmol) y NaOH (47 mg, 1.13 mmol) en 5 ml de etanol:agua (2:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el material crudo se disolvió en agua, el pH se ajustó a 5 a 6 mediante la adición lenta de HCl

y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para producir 400 mg de ácido.

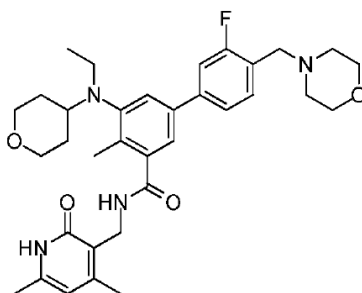
La mezcla del ácido crudo (400 mg, 1.23 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (370 mg, 2.46 mmol), PyBOP (960 mg, 1.85 mmol) y trietilamina (0.17 ml, 1.23) se agitó en 2 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para obtener 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida (95 mg, 17.3%).

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

Una solución de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-3-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida (50 mg, 0.10 mmol), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (41 mg, 0.13 mmol), carbonato de sodio (27 mg, 0.25 mmol) en 3 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃) (12 mg, 0.0012 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, antes de la extracción con MeOH al 10% en DCM, las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (26 mg, 23%).

LCMS: 609.35 (M + 23)⁺; HPLC: 97.81% (@ 254 nm) (R_t: 4.407; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 8.41 (t, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.30-4.31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 6H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 6H), 2 protones fusionados en el pico de disolvente.

Ejemplo 120: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4'-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 120

Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

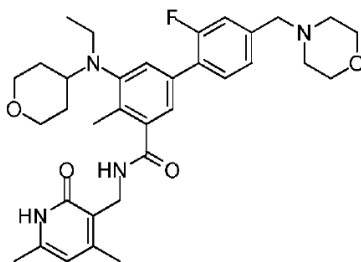
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (300 mg, 0.63 mmol) y ácido (3-fluoro-4-formilfenil)borónico (160 mg, 0.94 mmol) en dioxano (6 ml), se añadió solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (1.15 ml, 2.3 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0.06 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (288 mg, 88%).

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

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3'-fluoro-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (285 mg, 0.55 mmol) y morfolina (149 mg, 1.64 mmol) en dicloroetano (5 ml), se añadió ácido acético (0.2 ml, 3.29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (349 mg, 1.64 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía en

columna y purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (70 mg, 20%). LCMS: 591.45 (M + 1)⁺; HPLC: 98.96% (@ 254 nm) (R_t: 4.034; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.5 (bs, 1H), 10.1 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (m, 5H), 3.96 (m, 2H), 3.66-3.86 (m, 6H), 3.17-3.34 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.57-1.67 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J = 6 Hz).

Ejemplo 121: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4'-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 121

Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4'-formil-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

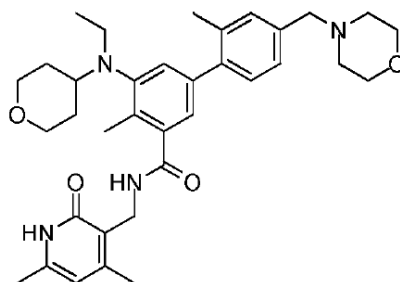
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (300 mg, 0.62 mmol) y ácido (2-fluoro-4-formilfenil)borónico (158 mg, 0.94 mmol) en dioxano (3 ml), se añadió solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (1.13 ml, 2.26 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0.06 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (300 mg, 91%).

Paso 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4'-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2'-fluoro-4'-formil-4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (300 mg, 0.57 mmol) y morfolina (100 mg, 1.15 mmol) en dicloroetano (4 ml), se añadió ácido acético (207 mg, 3.46 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (367 mg, 1.73 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (300 mg, 87.97%).

LCMS: 591.30 (M + 1)⁺; HPLC: 96.03% (@ 254 nm) (R_t: 4.077; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 8Hz), 7.30 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 4.4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 6H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.51-1.66 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

Ejemplo 122: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2',4'-dimetil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 122

Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-2',4-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

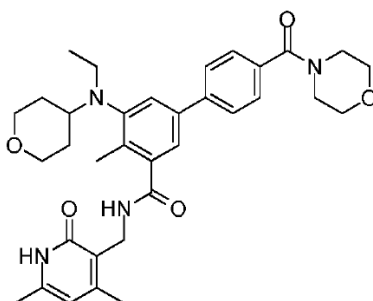
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (400 mg, 0.84 mmol) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (310 mg, 1.26 mmol) en dioxano (2 ml), se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2M (1.5 ml, 3.03 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97 mg, 0.08 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (300 mg, 69.28%).

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

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-2',4-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (410 mg, 0.79 mmol) y morfolina (210 mg, 2.38 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido acético (280 mg, 4.77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (580 mg, 2.71 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C , se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (125 mg, 26.76%).

LCMS: 587.55 ($\text{M} + 1$)⁺; HPLC: 97.23% (@ 254 nm) (R_t : 4.065; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 9.91 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.15 (bs, 1H), 6.92 (bs, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 3H), 3.12-3.32 (m, 10H), 2.33 (bs, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.55-1.64 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, $J = 6$ Hz), 2 protones fusionados en un pico de disolvente.

Ejemplo 123: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolin-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

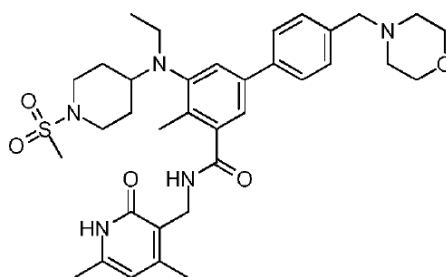


Compuesto 123

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (300 mg, 0.63 mmol) y morfolino 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (260 mg, 0.82 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2M (1.13 ml, 2.27 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 mg, 0.06 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada,

la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (250 mg, 68%). LCMS: 587.35 ($M + 1$)⁺; HPLC: 93.85% (@ 254 nm) (R_t : 4.535; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.21 (t, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 4$ Hz), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 8H), 3.23-3.25 (m, 2H), 3.09-3.11 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52-1.68 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

- 10 Ejemplo 124: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

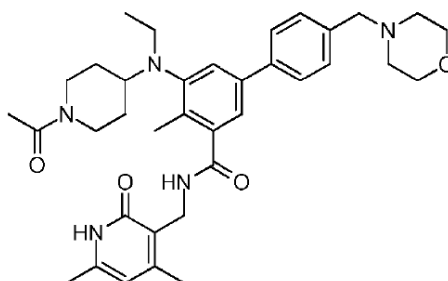


Compuesto 124

- 15 A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.2 g, 0.35 mmol) en DCM (8 ml) se añadió trietilamina (0.106 g, 1.04 mmol) y cloruro de mesilo (0.08 g, 0.69 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida dando material crudo que luego se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió NaOH (0.021 g, 0.52 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Una vez completada, la extracción se llevó a cabo utilizando MeOH al 20%/DCM.
- 20 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y el material crudo se purificó mediante lavado con disolvente, dando el compuesto del título (0.1 g, 45.45%).

- LCMS: 650.85 ($M + 1$)⁺; HPLC: 95.37% (@ 254 nm) (R_t : 4.258; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57-7.59 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 3.58 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 4H), 3.09-3.11 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, $J = 6$ Hz).

- 30 Ejemplo 125: Síntesis de 5-((1-acetilpiperidin-4-il)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



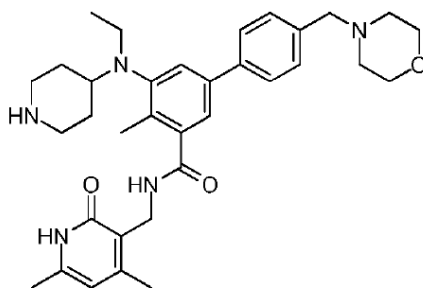
Compuesto 125

- 35 A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.25 g, 0.44 mmol) y ácido acético (0.052 g, 0.86 mmol) en DMF (3 ml), se añadieron EDCI (0.123 g, 0.64 mmol) y HOBT (0.087 g, 0.64 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0.108 g, 1.06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

agua, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0.1 g, 37.31%).

LCMS: 614.75 ($M + 1$)⁺; HPLC: 97.57% (@ 254 nm) (R_t : 4.140; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.37-7.39 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 3.78 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 6H), 2.99-3.08 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.31-1.52 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 2 protones se fusionaron en un pico de disolvente.

- 10 Ejemplo 126: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 126

Paso 1: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

- 15 A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (4.5 g, 18.44 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (11.01 g, 55.33 mmol) en dicloroetano (50 ml), se añadió ácido acético (6.64 g, 110.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11.72 g, 55.28 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completado, se eliminó el disolvente a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto deseado (5.2 g, 66.24%).

- 20 Paso 2: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)(etil-amino)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

- 25 A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (5 g, 11.70 mmol) y acetaldehído (1.58 g, 35.12 mmol) en dicloroetano (60 ml), se añadió ácido acético (4.24 g, 70.66 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7.44 g, 35.09 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material crudo que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto deseado (5 g, 93.45%).

Paso 3: Síntesis de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

- 30 Se añadió NaOH acuoso (0.7 g, 17.50 mmol) a una solución de 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (5 g, 10.94 mmol) en etanol (50 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó usando ácido cítrico a pH 4. La extracción se llevó a cabo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (4.8 g, 99.17%).
- 35 El ácido anterior (4.8 g, 10.90 mmol) se disolvió luego en DMSO (20 ml) y se disolvió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (3.32 g, 21.81 mmol) añadido a él. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (8.50 g, 16.35 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir tert-butilo 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato (4.4 g, 70.96%).
- 40

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

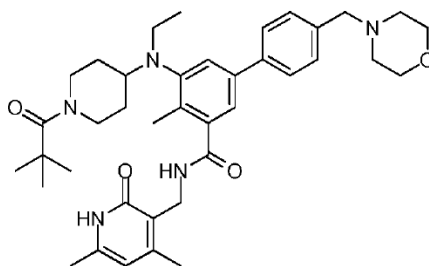
A una solución en agitación de 4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-fenil)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (2 g, 3.47 mmol) y ácido 4-(morfolinometil)-fenilborónico (1.58 g, 5.21 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, Na₂CO₃ (1.32 g, 12.45 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.4 g, 0.35 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3.5 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto deseado (1.6 g, 68.66%).

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

Se recogió 4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.3 g, 0.193 mmol) en DCM (20 ml), y TFA (10 ml) se añadió a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener el crudo; que luego se purificó mediante lavado con acetonitrilo para dar el compuesto del título (0.9 g, 81.81%).

LCMS: 572.35 (M + 1)⁺; HPLC: 96.59% (@ 254 nm) (R_t: 3.964; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 mL/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.38 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 4Hz), 3.48-3.57 (m, 8H), 2.98-3.10 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, J = 6.8 Hz).

Ejemplo 127: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-pivaloilpiperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

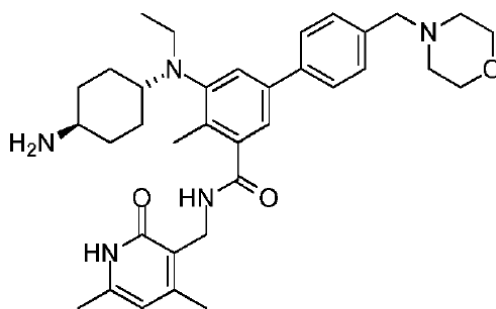


Compuesto 127

Se disolvió N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(piperidin-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.2 g, 0.34 mmol) en DMSO (2 ml) y ácido pivalico (0.107 g, 1.04 mmol) y trietilamina (0.106 g, 1.04 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (0.27 g, 0.52 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para obtener el crudo; que luego se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0.14 g, 60.86%).

LCMS: 656.65 (M + 1)⁺; HPLC: 97.51% (@ 254 nm) (R_t: 4.555; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 7.2), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 6H), 3.06-3.08 (m, 3H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 0.83 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

Ejemplo 128: Síntesis de 5-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 128

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20.57 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de tert-butilo (5.6 g, 26.74 mmol) en dicloroetano (50 ml), ácido acético (7.4 g, 123.33 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13 g, 61.72 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material crudo que se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (3.5 g, 38.88%).

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato (1.4 g, 3.18 mmol) y acetaldehído (0.419 g, 9.52 mmol) en dicloroetano (20 ml), se añadió ácido acético (1.14 g, 19.0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 g, 9.43 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (1.25 g, 84.45%).

Paso 3: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

Se añadió NaOH acuoso (0.16 g, 4.0 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo (1.25 g, 2.67 mmol) en etanol (10 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó usando ácido cítrico a pH 4. La extracción se llevó a cabo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (1.1 g, 90%).

El ácido anterior (1.1 g, 2.42 mmol) se disolvió luego en DMSO (10 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.736 g, 4.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (1.88 g, 3.61 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.75 g, 53.57%).

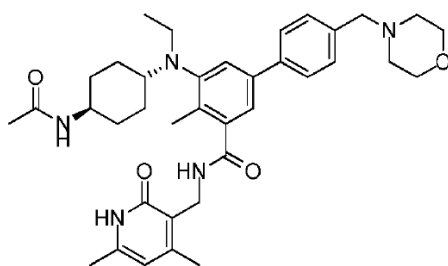
Paso 4: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(etil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.7 g, 1.19 mmol) y ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (0.489 g, 1.78 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (0.454 g, 4.28 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.137 g, 0.119 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3.5 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.55 g, 67.48%).

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

Se tomó ((1*r*,4*r*)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(etil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de *tert*-butilo (0.55 g, 0.80 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (3 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y la reacción se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener un producto crudo que luego se purificó mediante lavado con acetonitrilo para dar el compuesto del título (0.42 g, 89.36%). LCMS: 586.45 (*M* + 1)⁺; HPLC: 98.38% (@ 254 nm) (*R*_t: 3.667; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 mL/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, *J* = 7.6), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, *J* = 3.2Hz), 3.58 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.09-3.10 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.05-1.08 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz).

Ejemplo 129: Síntesis de 5-(((1*r*,4*r*)-4-acetamidociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

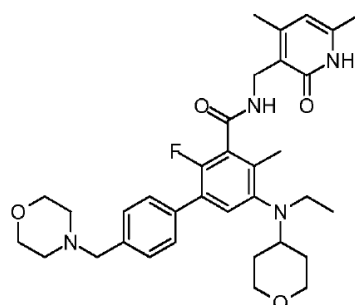


Compuesto 129

A una solución en agitación de 5-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (0.25 g, 0.42 mmol) y ácido acético (0.151 g, 0.85 mmol) en DMF (3 ml), se añadió EDCI (0.123 g, 0.64 mmol) y HOBt (0.057 g, 0.42 mmol) seguidos de la adición de trietilamina (0.064 g, 0.63 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción usando MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0.11 g, 41.04%).

LCMS: 628.35 (*M* + 1)⁺; HPLC: 98.79% (@ 254 nm) (*R*_t: 3.902; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56-7.66 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, *J* = 4Hz), 3.99 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 6H), 3.10-3.11 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.79 (m, 6H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 2H), 0.81-0.94 (t, 4H).

Ejemplo 130: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-fluoro-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 130

Paso 1: Ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico

Se enfrió una solución de ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (2 g, 12.98 mmol) en H₂SO₄ concentrado (15.77 ml, 295.85 mmol) a -5°C en un baño de acetona/hielo en aire. Se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico concentrado (1.08 ml, 16.87 mmol) y H₂SO₄ concentrado (1 ml, 18.76 mmol) a la mezcla de reacción de -5 a 0°C durante 15 minutos.

La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agitó de -5 a 0°C durante 30 minutos antes de verterla sobre hielo (100 g). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua desionizada (25 ml) seguido de salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2 g (77%) de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico como un sólido blanco. LC-MS 99%, 1.31 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 198.0, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.04 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico

A una solución de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (100 mg, 0.5 mmol) en H₂SO₄ concentrado (0.5 ml, 9.38 mmol) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (79 mg, 0.28 mmol) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas durante las cuales se formó un precipitado. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua desionizada (3 ml) y el precipitado resultante se filtró. El sólido se lavó con agua desionizada (2 ml) y se secó al aire durante 2 horas para dar 123 mg (88%) de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico como un sólido amarillo pálido. LC-MS 94%, 1.61 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 275.9/277.9 (ES-), ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico (2.41 g, 8.67 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió K₂CO₃ (2.4 g, 17.34 mmol) seguido de yodometano (0.7 ml, 11.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con agua desionizada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) saturado (50 ml) y luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces mediante FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; heptano:EtOAc 98:2 a heptano:EtOAc 9:1) para dar 2.43 g (89%) de metil 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoato como un sólido blanco. LC-MS 99%, 2.18 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = sin ionización, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Paso 4: Síntesis de 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2.43 g, 8.32 mmol) en metanol (80 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (4.37 g, 83.2 mmol) seguido de agua desionizada (40 ml). La mezcla se calentó a 70°C en aire antes de la adición de hierro (2.79 g, 49.92 mmol). La reacción se volvió marrón durante las 2.5 horas que se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Kieselgel. La almohadilla del filtro se lavó con MeOH (80 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (ac.) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (50 ml) antes de secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 de heptano:EtOAc a 7:3 de heptano:EtOAc) para dar 2.23 g (95%, 77% de rendimiento corregido) de metil 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoato como un aceite amarillo. El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 81%, 1.87 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 261.9/263.9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.08 (s, 3H).

Paso 5: Síntesis de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo

A una solución de 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2.23 g, 8.08 mmol) en 1,2-dicloroetano (32 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (1.49 ml, 16.17 mmol) seguido de ácido acético (2.78 ml, 48.5 mmol). Esta solución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (5.14 g, 24.25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5.5 horas, no hubo material de partida sin reaccionar presente por LCMS. Se añadió agua desionizada (32 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 32 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 de heptano:EtOAc a 6:4 de heptano: EtOAc) para dar 2.3 g (82%) de metil 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-[(oxan-4-il)amino]benzoato como un sólido blanquecino. LC-MS 99%, 2.13 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 245.9/247.9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 11.9, 3.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.53 (td, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.04 (s, 5H), 1.48 (qd, J = 11.0, 4.2 Hz, 2H).

Paso 6: Síntesis de 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo

A una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1.44 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió acetaldehído (0.81 ml, 14.44 mmol) seguido de ácido acético (0.5 ml, 8.67 mmol). Esta solución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (3.06 g, 14.44 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió agua desionizada (20 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (10 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente

de eluyentes; 95:5 de heptano:EtOAc a 85:15 de heptano:EtOAc) para dar 519 mg (96%) de metil 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoato como un aceite amarillo pálido que solidificó por reposo. LC-MS 94%, 2.45 min (método LC-MS de 3 minutos), $m/z = 373.9/375.9$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.32 (td, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 2H), 3.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.88 (tt, $J = 10.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.73 - 1.54 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Paso 7: Síntesis de ácido 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoico

A una solución de 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (519 mg, 1.39 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) y MeOH (4 ml) se añadió NaOH 4M (13.87 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C en aire durante 72 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6M y se extrajo con DCM (5 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 526 mg (95%) de ácido 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoico como una espuma beige. LC-MS 88%, 1.77 min (método LC-MS de 3 minutos), $m/z = 359.9/361.9$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7.43 - 7.31 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.16 - 2.91 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 4H), 0.99 - 0.82 (m, 3H).

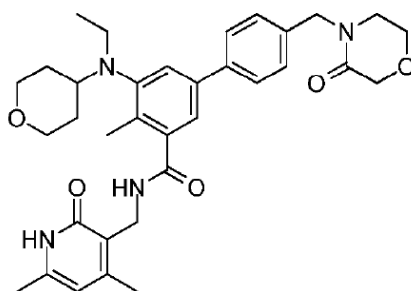
Paso 8: Síntesis de 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzamida

A una solución de ácido 3-bromo-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzoico (200 mg, 0.56 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió PyBOP (346.72 mg, 0.67 mmol) seguido de N-etil-N-(propan-2-il)propan-2-amina (145 μl , 0.83 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 104 mg, 0.61 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, no se observó material de partida mediante LCMS. Se añadió EtOAc (20 ml) a la mezcla de reacción y luego se lavó con agua desionizada (5 ml) seguido de NaHCO_3 (ac.) saturado (3 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante FCC (5 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; DCM al 100% a DCM:MeOH 97:3) para dar 112 mg (41%) de 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzamida como un sólido amarillo pálido. LC-MS 97%, 1.85min (método LC-MS de 3 minutos), $m/z = 494.0/496.0$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 11.66 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.38 - 3.22 (m, 2H), 2.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 6H), 1.72 - 1.53 (m, 4H), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Paso 9: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-fluoro-4-metil-4'-((morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución de 3-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[etil(oxan-4-il)amino]-2-fluoro-6-metilbenzamida (112 mg, 0.23 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se añadió 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (103 mg, 0.34 mmol) seguido de Na_2CO_3 (84.04 mg, 0.79 mmol). La solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de paladio-trifenilfosfina (1:4) (26 mg, 0.02 mmol). Después, la mezcla amarilla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentarla a 100°C. Después de 4 horas, la LCMS indicó que no había presente material de partida sin reaccionar. La mezcla de reacción oscurecida se diluyó con agua desionizada (5 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (5 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (5 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; DCM:MeOH 99:1 a DCM:MeOH 95:5) para dar 69 mg (52%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. LC-MS 97%, 2.70 min (método LC-MS de 7 minutos), $m/z = 591.2$, ^1H RMN (500 MHz, cloroformo- d) δ ppm 12.10 (br s, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.93 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 14.6, 10.7, 3.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79 - 1.43 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 131: Síntesis de N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((3-oxomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 131

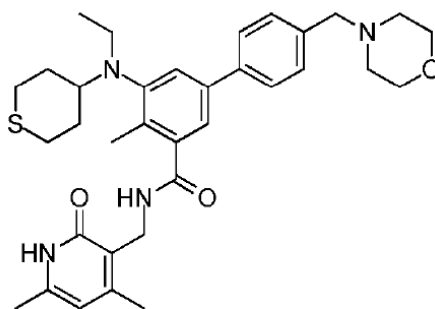
Paso 1: Síntesis de 4'-(bromometil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

5 A una solución en agitación enfriada con hielo de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(hidroximetil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (450 mg, 0.89 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trifenilfosfina (469 mg, 1.78 mmol) y tetrabromuro de carbono (741 mg, 2.25 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. Una vez completada, la eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto 8 (300 mg, 59%).

10 Paso 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-((3-oxomorfolino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

15 A una solución en agitación enfriada con hielo de 4'-(bromometil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (250 mg, 0.44 mmol) y morfolin-3-ona (67 mg, 0.66 mmol) en DMF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (27 mg, 0.66 mmol). Después de 10 minutos, se retiró el hielo y se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Al finalizar, se añadió agua y se extrajo con DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía en columna y purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (75 mg, 29%). LCMS: 587.35 (M + 1)⁺; HPLC: 98.69% (@ 254 nm) (R_i: 4.604; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.50 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.57 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).

25 Ejemplo 132: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 132

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

30 A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2.5 g, 10.24 mmol) y dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (1.42 g, 12.29 mmol) en dicloroetano (50 ml), se añadió ácido acético (3.6 ml, 61.47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6.5 g, 30.73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a

presión reducida. La purificación del crudo por cromatografía en columna dio 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)benzoato de metilo (2.5 g, 71.0%).

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)benzoato de metilo (2.5 g, 5.83 mmol) y acetaldehído (513 mg, 11.66 mmol) en dicloroetano (50 ml), se añadió ácido acético (2.0 ml, 34.9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.7 g, 17.49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con solución NaHCO₃ saturado y el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2.0 g, 74.0%).

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-2-metilbenzamida

Una mezcla de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (2.0 g, 5.39 mol) y NaOH (0.323 g, 8.08 mol) en 3 ml de etanol:agua (2:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo se repartió entre agua y DCM, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para producir 1.8 g de ácido.

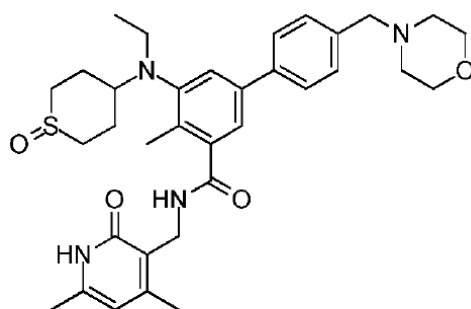
La mezcla de ácido crudo (1.8 g, 5.04 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1.53 mg, 10.08 mmol) y PyBOP (3.9 g, 7.56 mmol) se agitó en 3 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (eluida con MeOH al 4% en DCM) para producir 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1.5 g, 60.7%).

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

Una solución de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-2-metilbenzamida (800 mg, 1.629 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina (740 mg, 2.443 mmol), carbonato de sodio (621 mg, 5.86 mmol) en 20 ml de dioxano, se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃) (188 mg, 0.16 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (700 mg, 73.0%).

LCMS: 589.25 (M + 1)⁺; HPLC: 96.75% (@ 254 nm) (R_t: 4.869; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 7.78-7.89 (m, 4H), 7.64-7.66 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.77-3.89 (m, 5H), 3.49 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 5H), 2.44, 2.38, 2.30 (3s, 9H), 1.89 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 133: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-oxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

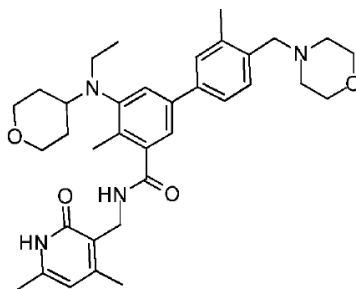


Compuesto 133

A una solución enfriada de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(1-oxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (200 mg, 0.34 mmol) en 2 ml de DCM, m-CPBA (70 mg, 0.41 mmol) se añadió a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (controlado por TLC). La reacción se detuvo con una solución saturada de NaHCO₃, el compuesto se extrajo en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a

presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (60 mg, 29.3%). LCMS: 605.25 ($M + 1$)⁺; HPLC: 44.06% y 54.42% (@ 254 nm) (R_t : 4.092 y 4.448; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: B del 5% al 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4 Hz), 3.58 (m, 3H), 3.48 (m, 3H), 3.18-2.86 (m, 5H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.37-2.33 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

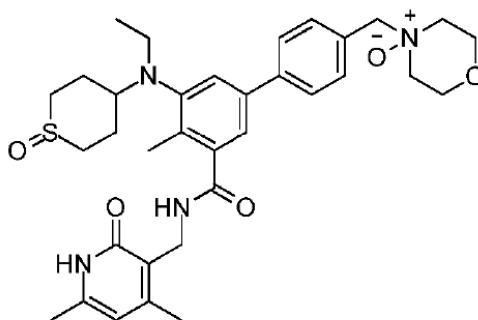
Ejemplo 134: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-3',4-dimetil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 134

El compuesto 134 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 131. Datos analíticos: LCMS: 587.4 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.76% (@ 254 nm) (R_t : 4.11; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.41-7.20 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.44 (bs, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.39 (m, 7H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67-1.51 (m, 4H), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 135: 4-((3'-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5'-(etil(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)morfolina 4-óxido

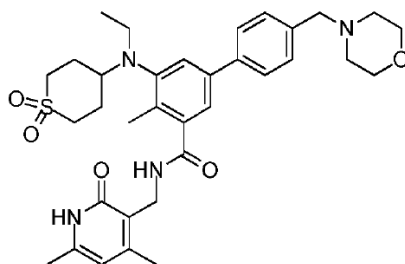


Compuesto 135

Durante la purificación por HPLC preparativa mencionada anteriormente, también se aisló 4-((3'-(((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5'-(etil(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino)-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)morfolina 4-óxido.

LCMS: 621.40 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.69% (@ 254 nm) (R_t : 4.157; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.18 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.79 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J=6.8 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.30 (d, 2H, J=4 Hz), 4.00-3.80 (m, 7H), 3.19 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.30 (bs, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.87 (t, 3H, J=6 Hz).

Ejemplo 136: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)etil)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

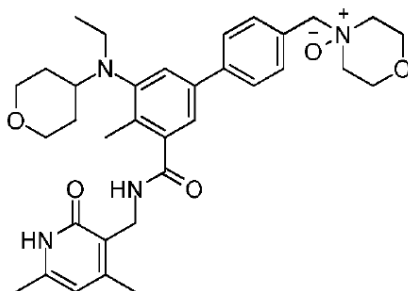


Compuesto 136

A una solución enfriada del compuesto N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-tioplan-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (200 mg, 0.34 mmol) en 2 ml de DCM, se añadió m-CPBA (117 mg, 0.68 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (controlado por TLC). La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Después de la cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA después de una purificación adicional mediante HPLC preparativa (80 mg, 38.1%).

LCMS: 621.45 (M + 1)⁺; HPLC: 99.93% (@ 254 nm) (R_t: 4.522; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.22 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 4.00-3.80 (m, 7H), 3.32 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 y 7.2 Hz).

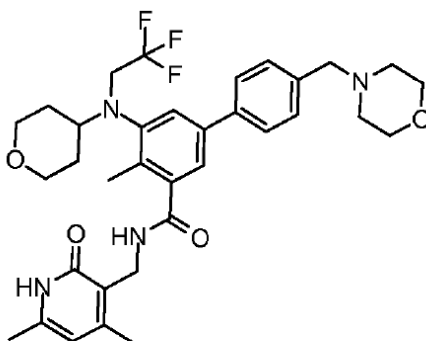
Ejemplo 137: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 137

A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (200 mg, 0.35 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, se añadió m-CPBA (60 mg, 0.35 mmol) y se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de un lavado con disolvente proporcionó el compuesto del título (120 mg, 58%). LCMS: 589.35 (M)⁺; HPLC: 95.56% (@ 254 nm) (R_t: 4.143; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.5 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 9H), 1.67-1.51 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Ejemplo 138: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 138

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

Se enfrió una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (5.0 g, 23 mmol) en H₂SO₄ concentrado (27 ml, 512 mmol) a 5°C en un baño de acetona/hielo. Se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico concentrado (1.9 ml, 30 mmol) y H₂SO₄ concentrado (2.8 ml, 52 mmol) a la mezcla de reacción de -5 a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción amarilla se agitó de -5 a 0°C durante 2 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (150 g) y luego el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se secó al aire para dar el compuesto del título (5.5 g, 52%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS 57%, 1.82 min (método LC-MS de 3.5 minutos), sin ionización; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 (s, 1 H) 8.13 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H).

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

A una solución de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (5.5 g, 21 mmol) en DMF (42 ml) bajo nitrógeno, se añadió Na₂CO₃ (3.4 g, 32 mmol) seguido de yodometano (2.0 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua desionizada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (ac.) saturado (2 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (6.3 g, 61%) como un aceite espeso de color amarillo pálido. LC-MS 57%, 2.20 min (método LC-MS de 3.5 minutos), sin ionización; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.38 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 1.82 (s, 3 H).

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

A una solución de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (6.3 g, 21 mmol) en metanol (150 ml) se añadió cloruro de amonio (11.0 g, 209 mmol) seguido de agua desionizada (75 ml). La mezcla se calentó a 70°C antes de la adición de hierro (7.0 g, 125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente y filtrar a través de Kieselgel. La almohadilla del filtro se lavó con MeOH (150 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (ac.) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (cartucho Isolute de sílice de 50 g, EtOAc al 5-20%:Heptanos) para dar el compuesto del título (3.0 g, 51%) como un aceite espeso de color amarillo pálido. LC-MS 87%, 1.89 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 243.9, 244.9, 245.9, 246.9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.34 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.80 (br. s., 2 H) 2.29 (s, 3 H).

Paso 4: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo

A una solución de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3.0 g, 12 mmol) en 1,2-dicloroetano (48 ml) bajo nitrógeno, se añadió oxan-4-ona (2.3 ml, 25 mmol) seguido de ácido acético (4.2 ml, 74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (7.8 g, 37 mmol). Después de agitar durante 64 horas, se añadió agua desionizada (100 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50 g de sílice, cartucho Isolute, EtOAc al 10-30%:Heptanos) para dar el compuesto del título (3.5 g al 85%) en forma de un sólido blanco. LC-MS 99.8%, 2.18 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 327.9, 328.9, 329.9, 330.9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.24 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 4.03 (dt, J=11.82, 3.31 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.66 (br.s., 1 H) 3.56 (td, J=11.55, 1.97 Hz, 2 H) 3.47 - 3.55 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.06 (d, J=13.56 Hz, 2 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H).

Paso 5: Síntesis de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo

En un RBF de 100 ml de 2 bocas, que contenía 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1.5 mmol) y TFA (15 ml), se añadió tetrahidroborato de sodio (1.0 g, 26 mmol) en porciones durante 5 minutos. La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 50°C durante 3 horas y se trató con una alícuota adicional de NaBH₄ (300 mg) durante 25 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se trató con TFA (5 ml) y NaBH₄ (200 mg) y se calentó de nuevo a 60°C durante 3.5 horas. Se añadió una alícuota adicional de NaBH₄ (200 mg) durante 15 minutos, junto con TFA (5 ml) y se continuó calentando durante 3 horas más, antes de dejarlo reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (75 ml) y se agitó hasta que el hielo se hubo fundido. Después, la mezcla de reacción se basificó mediante la adición de NaOH (ac.) 6M (40 ml) y se reajustó a pH 7 usando HCl (ac.) 1M (40 ml). La suspensión blanca resultante se recogió por filtración, el sólido se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío a 40°C durante 3 horas para dar el compuesto del título (577 mg, 91%) como un sólido blanco. LC-MS 98.2%, 2.42 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 409.90, 410.9, 411.90, 412.9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.80 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=11.51, 4.10 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.64 (d, J=5.20 Hz, 2 H) 3.32 (t, J=11.82 Hz, 2 H) 2.99 (tt, J=11.43, 3.63 Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 1.80 (dd, J=12.53, 1.50 Hz, 2 H) 1.54 - 1.62 (m, 2 H).

Paso 6: Síntesis del ácido 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoico

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo (572 mg, 1.4 mmol) en una mezcla de THF (14 ml) y MeOH (2.1 ml), se añadió NaOH (ac) 4M (13.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5.5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El THF se eliminó por concentración a vacío y el residuo acuoso se acidificó a pH 4 con HCl 6M (ac.) (9.5 ml). Se dejó reposar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de recoger el sólido por filtración. La torta sólida se lavó con agua (20 ml) y se secó a alto vacío durante 2 horas para dar el compuesto del título (507 mg, 90%) como un sólido blanco. LC-MS 98%, 2.04 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 395.9, 396.9, 397.9, 398.9; ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.97 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=11.35, 3.94 Hz, 2 H) 3.65 (br. s, 2 H) 3.33 (t, J=11.59 Hz, 2 H) 3.00 (tt, J=11.49, 3.80 Hz, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 1.82 (d, J=11.98 Hz, 2 H) 1.55 - 1.69 (m, 2 H). OH no visible.

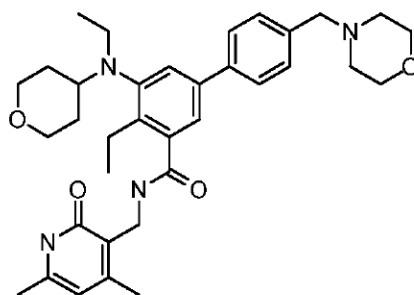
Paso 7: Síntesis de 5-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzamida

Una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzoato de metilo (250 mg, 0.63 mmol) en DMF seco (3.0 ml) a 0°C bajo un globo de nitrógeno, se trató con HATU (288 mg, 0.76 mmol) y DIPEA (220 µl, 1.3 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 5 minutos y luego se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 119 mg, 0.69 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16.5 horas. La mezcla de reacción se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (30 mg). Se continuó agitando durante 23 horas más y luego se repartió la mezcla de reacción entre agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) (50 ml), agua (60 ml), salmuera (2 x 40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂) y se trituró en éter (10 ml) con sonicación. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (249 mg, 74%) como un sólido blanco. LC-MS 100%, 4.08 min (método LC-MS de 7 minutos), m/z = 530.0, 531.0, 532.0, 533.0; ¹H RMN (500 MHz, Acetona) δ 10.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.76 (dd, J = 12.3, 1.6 Hz, 2H), 1.61 (qd, J = 12.0, 4.5 Hz, 2H).

Paso 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

En un RBF de 2 bocas, se trató 5-bromo-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metil-3-[(oxan-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)amino]benzamida (200 mg, 0.38 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina (126 mg, 0.41 mmol) en 1,4-dioxano (3.0 ml) con una solución que contenía Na₂CO₃ (140 mg, 1.3 mmol) en agua (1.0 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla usando una aguja larga durante 5 minutos antes de la adición de paladio-trifenilfosfano (1:4) (44 mg, 0.04 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión amarilla durante 5 minutos más antes de calentar la mezcla de reacción a 100°C durante 5.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-4%:CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (193 mg, 82%) como un polvo blanquecino. LC-MS 100%, 3.34 min (método LC-MS de 7 minutos), m/z = 627.5; RMN ¹H RMN (500 MHz, Acetona) δ 10.76 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.06 (tt, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 5.0 Hz, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.82 (dd, J = 12.3, 1.7 Hz, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H).

Ejemplo 139: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-etil-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 139

Paso 1: Síntesis de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etnil]benzoato de metilo

A una solución de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (14.8 g, 59 mmol) en TEA (124 ml, 889.82 mmol) se añadió yoduro de cobre (I) (338 mg, 1.78 mmol) y trifenilfosfina (778 mg, 2.97 mmol) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. Se hizo burbujear nitrógeno a través de esta mezcla durante 10 minutos antes de la adición de etnil(trimetil)silano (12.45 ml, 89 mmol) y Pd(OAc)₂ (266 mg, 1.19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se disolvió en agua desionizada (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml) antes de que se separaran las fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (10 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; heptano:EtOAc 99:1 a heptano:EtOAc 85:15) para dar 16.2 g (102.4%) de metil 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etnil]benzoato como un aceite naranja que solidificó por reposo. La muestra contenía heptano. LC-MS 91%, 2.57 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 267.4/268.9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.27 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 5-cloro-2-etnilbenzoato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-[2-(trimetilsilil)etnil]benzoato de metilo (10 g, 37.5 mmol) en metanol (150 ml) se añadió K₂CO₃ (10.36 g, 75 mmol) a temperatura ambiente y en aire. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se disolvió en agua desionizada (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 de heptano:EtOAc a 9:1 de heptano:EtOAc) para dar 5.75 g (55.2%) de 5-cloro-2-etnilbenzoato de metilo como un aceite de naranja que solidificó por reposo. Este material contenía 30% de éster etílico que era adecuado para su uso sin purificación adicional. LC-MS 38%, 1.98 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 195.0/196.9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.43 (s, 1H).

Paso 3: Síntesis de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-etnilbenzoato de metilo (5.34 g, 27.44 mmol) en acetato de etilo (135 ml) se añadió Pd/C (10%) (50% de agua, 2.92 g, 1.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. LCMS indicó que la reacción se había completado y la mezcla se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5.12 g (93.9%) de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo como un aceite marrón que era adecuado para su uso sin purificación adicional. LC-MS 56%, 2.21 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 198.9/200.9, ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Paso 4: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo

Se enfrió una solución de 5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (5.12 g, 25.77 mmol) en H₂SO₄ concentrado (31 ml, 587 mmol) a -5°C en un baño de acetona/hielo en aire. Se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico concentrado (2.15 ml, 33.51 mmol) y H₂SO₄ concentrado (2 ml, 37.52 mmol) a la mezcla de reacción de -5 a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agitó de -5 a 0°C durante 1 hora antes de verterse sobre hielo (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua desionizada (100 ml) y luego salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. LCMS y RMN mostraron -30% de hidrólisis del éster. El material crudo se disolvió en metanol (30 ml) y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno donde se añadió lentamente SOCl₂ (2.25 ml, 30.93 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas antes de concentrarse a presión reducida para dar 6.18 g (98.4%) de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo como un aceite naranja. El producto contenía una mezcla 1:1 de isómeros 3-nitro:6-nitro junto con algún éster etílico que era adecuado para su uso sin ninguna purificación adicional.

Paso 5: Síntesis de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-etil-3-nitrobenzoato de metilo (6.18 g, 25.36 mmol) en metanol (250 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (13.31 g, 253.65 mmol) seguido de agua desionizada. (125 ml). La mezcla se calentó a 70°C en aire antes de la adición de hierro (8.5 g, 152.19 mmol). La reacción se volvió de color oscuro durante las 2.5 horas que se agitó a 70°C. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Kieselgel. La almohadilla del filtro se lavó con MeOH (250 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (acuoso) saturado (50 ml) y EtOAc (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac) saturado (2 x 50 ml) antes de secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 de heptano: EtOAc a 75:25 de heptano: EtOAc) para dar 2.42 g (22%, 7% de rendimientos corregidos) de metil 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato en forma de aceite amarillo. El producto contiene -25% de éster etílico y posiblemente -15% de productos 4-nitro. El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 31%, 2.00 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 295.0, ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Paso 6: Síntesis de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo

A una solución de 3-amino-5-cloro-2-etilbenzoato de metilo (1.5 g, 7.02 mmol) en 1,2-dicloroetano (28 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió oxan-4-ona (1.3 ml, 14.04 mmol) seguido de ácido acético (2.41 ml, 42.12 mmol). Esta solución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (4.46 g, 21.06 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 horas, se añadió agua desionizada (28 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 28 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (50 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; 95:5 de heptano: EtOAc a 8:2 de heptano:EtOAc) para dar 1.76 g (84%, 50% de rendimiento corregido) de metil 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato como un sólido blanco. El producto contiene -25% de éster etílico. El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS 60%, 2.27 min (método LC-MS de 3 minutos), m/z = 298.0/300.0, ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (dt, J = 11.8, 3.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.06 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Paso 7: Síntesis de ácido 5-cloro-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico

A una solución de 5-cloro-2-etil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (350 mg, 1.18 mmol) en DCE (10 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno se añadió acetaldehído (0.66 ml, 11.75 mmol) seguido de ácido acético (0.4 ml, 7.05 mmol). Esta solución se agitó durante 5 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2.49 g, 11.75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 23 h, se añadió más acetaldehído (0.66 ml, 11.75 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (2.49 g, 11.75 mmol). Después de agitar durante 3 horas más, se añadió agua desionizada (15 ml) y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ sólido. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (10 g de sílice, cartucho Isolute, gradiente de eluyentes; heptano:EtOAc 99:1 a heptano:EtOAc 85:15) para producir el compuesto del título (317 mg) como una mezcla 2:1 de ésteres metílicos y etílicos que se utilizaron en la siguiente etapa.

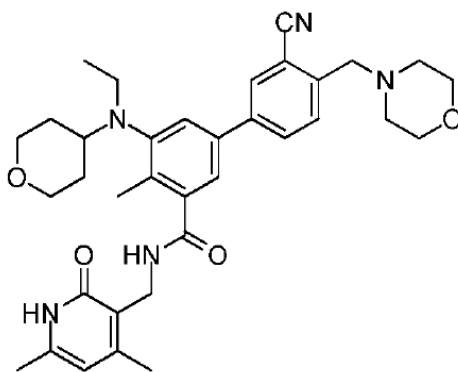
A la mezcla de ésteres se añadió THF (10 ml) y NaOH 4M (9.7 ml, 38.9 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 27 horas, después de lo cual se añadió MeOH (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 21 horas más a 50°C. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2-3 con HCl 6M y se extrajo con DCM (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de cristales de color naranja (289 mg, 79% en dos etapas). LC-MS 100%, 2.09 min (método LC-MS de 3.5 minutos), m/z = 312.0/314.0, ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 4H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Paso 8: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-etil-5-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4'-[(morfolinometil)-1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución de ácido 5-cloro-2-etil-3-[etil(oxan-4-il)amino]benzoico (191 mg, 0.61 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se añadió HATU (280 mg, 0.74 mmol) seguido de DIPEA (213 µl, 1.26 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 115 mg, 0.67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual la reacción se vertió sobre agua desionizada (50 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua. La fase acuosa se lavó con DCM (3 x 50 ml), los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite. El sólido y el aceite se combinaron y se purificaron usando una columna aislada de 10 g eluyendo con MeOH del 0% al 3% en DCM y se evaporaron seguido de purificación usando un Isolute de 10 g eluyendo con MeOH del 0% al 3% en EtOAc para producir el compuesto del título como un residuo sólido blanco (234 mg, 79%). LC-MS 92%, 1.78 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 446.2/448. A una solución en agitación de 5-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-etil-3-[etil(oxan-4-

il)amino]benzamida (117 mg, 0.26 mmol) en una mezcla desgasificada de diglima (4 ml) y MeOH (2 ml) que se burbujeó con gas nitrógeno se añadió 2'-(díciclohexilfosfanil)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (21 mg, 0.05 mmol), diacetato de paladio (5.89 mg, 0.03 mmol), fluoruro de cesio (120 mg, 0.79 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil] morfolina (119 mg, 0.39 mmol). El burbujeo de nitrógeno continuó durante 10 min y luego la reacción se calentó a 70°C durante 16 h, después de lo cual se añadió 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil] morfolina (119 mg, 0.39 mmol) y se continuó calentando durante 6 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Keiseguhr, lavándose la torta con MeOH. Se añadió agua destilada (20 ml) al filtrado que luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), los orgánicos combinados se lavaron luego con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó usando una columna Isolute de 25 g eluyendo con un gradiente de MeOH del 0% al 10% en DCM para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (32 mg, 21%). LC-MS 99%, 2.72 min (método LC-MS de 7 minutos), m/z = 294.3 (M+H/2), ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 140: Síntesis de 3'-ciano-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 140

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-2-(morfolinometil)benzonitrilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-formilbenzonitrilo (200 mg, 0.95 mmol) y morfolina (248 mg, 2.85 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido acético (342 mg, 5.7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (604 mg, 2.85 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (150 mg, 56%).

Paso 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

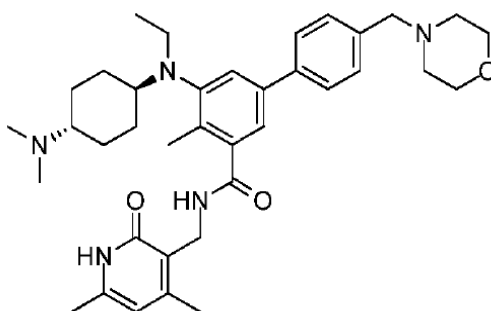
Una mezcla en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (1.0 g, 2.1 mmol), bispinacolato diboro (2.67 g, 10.5 mmol) y acetato de potasio (610 mg, 6.31 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)dicloruro diclorometano (85 mg, 0.10 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 80°C durante 7 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto deseado (250 mg, 27%).

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

A una solución en agitación de 5-bromo-2-(morfolinometil)benzonitrilo (190 mg, 0.68 mmol) y N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (200 mg, 0.45 mmol) en dioxano (6 ml), se añadió solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (0.81 ml, 1.63 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (52 mg, 0.04 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 15 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de

reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de purificación cromatográfica en columna proporcionó el compuesto del título (16 mg, 6%). LCMS: 598.20 ($M + 1$)⁺; HPLC: 89.15% (@ 254 nm) (R_t : 4.039; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 6H), 3.32 (m, 5H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, $J = 6$ Hz).

- 10 Ejemplo 141: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 141

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

- 15 A una solución en agitación de ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (100 g, 552.48 mmol) en H₂SO₄ concentrado (400 ml), se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona (87.98 g, 307.70 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico deseado como un sólido blanquecino (140 g, 97.90% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

- 20 Paso 2: 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

- A una solución en agitación de ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (285 g, 1104.65 mmol) en DMF (2.8 l) se añadió carbonato de sodio (468 g, 4415.09 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (626.63 g, 4415 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos suspendidos que se lavaron bien con acetato de etilo (3 x 1 l). Los filtrados combinados se lavaron bien con agua (5 x 3 l) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido blanquecino (290 g, rendimiento del 97%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

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

- 30 A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo (290 g, 1058.39 mmol) en etanol (1.5 l) se añadió cloruro de amonio acuoso (283 g, 5290 mmol disuelto en 1.5 l de agua). La mezcla resultante se agitó y calentó a 80°C seguido de la adición de polvo de hierro (472 g, 8451 mmol) en porciones a 80°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite® y el lecho de Celite® se lavó bien con metanol (5 l) y luego con MeOH al 30% en DCM (5 l). Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo obtenido se diluyó con bicarbonato acuoso (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo como un sólido marrón (220 g, 89.41% de rendimiento).

- 40 Se disolvió una porción del producto (5 g) en etanol caliente (20 ml), se filtró el residuo insoluble y se concentraron las aguas madres para obtener 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (3.5 g, rendimiento del 70%) con una pureza de HPLC del 93.81% en forma de un sólido de color marrón claro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H).

Paso 4: 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 45 A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5 g, 20.5 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (5.69 g, 26.7 mmol) en dicloroetano (50 ml), se añadió ácido acético (7.4 g, 123

mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (13.1 g, 61.7 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar 3.5 g del isómero (trans) más polar, 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo, como un sólido (38.46%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (bs, 2H), 2.05 (bs, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (m, 4H).

Paso 5: 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzoato (55 g, 0.124 mol) y acetaldehído (11 g, 0.25 mol) en dicloroetano (550 ml), se añadió ácido acético (44.64 g, 0.744 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (79 g, 0.372 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para producir 44 g de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (75.2%) como un sólido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (bs, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

Paso 6: ((1*r*,4*r*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

Se añadió NaOH acuoso (3.5 g, 0.08 mol en 10 ml de H₂O) a una solución de 5-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (25 g, 0.053 mol) en EtOH (100 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. A continuación, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó a pH 8 con HCl diluido y a pH 6 con ácido cítrico. La mezcla se extrajo con metanol al 10% en DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (24.2 g, 99.0%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.77 (t, 3H).

El ácido (24 g, 0.053 mol) se disolvió en DMSO (100 ml) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (16 g, 0.106 mol) y trietilamina (5.3 g, 0.053 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBop (41 g, 0.079 mmol) y luego se continuó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1 l). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó bien con agua (2 x 1 l) y se secó. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante lavados con acetonitrilo (3 x 200 ml) y DCM (100 ml) para producir ((1*r*,4*r*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)-carbamato de *tert*-butilo (24 g, 77%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.77 (t, 3H).

Paso 7: ((1*r*,4*r*)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)-carbamato de *tert*-butilo (24 g, 0.041 mol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-il)bencil)morfolina (18 g, 0.061 mol) en una mezcla de dioxano/agua (160 ml + 40 ml), se añadió Na₂CO₃ (15 g, 0.15 mol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (4.7 g, 0.041 mol) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 10%/DCM (500 ml) y se filtró. El filtrado se concentró, se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con MeOH al 10% en DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con MeOH al 7% en DCM para proporcionar ((1*r*,4*r*)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (20 g, 71.43%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

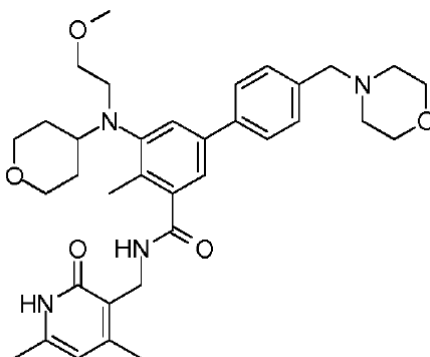
Paso 8: 5-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((5-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (20 g, 0.03 mol) en DCM (200 ml) a 0°C, se añadió TFA (75 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato (300 ml) a pH 8. La mezcla se extrajo con metanol al 20% en DCM (4 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 5-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (15.5 g, 91%) que se utilizó tal cual en la siguiente reacción. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.18 (bs, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.31 (bs, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.83 (t, 3H).

Paso 9: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (14 g, 0.023 mol) en diclorometano (150 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído al 35% (2.4 g, 0.080 mol) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió Na(OAc)₃BH (12.2 g, 0.057 mol) y se continuó agitando durante 2 h a 0°C. A continuación, se añadió agua (100 ml) a la reacción mezcla y la mezcla se extrajo con metanol al 20% en DCM (3 x 200 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina básica eluyendo con MeOH al 6-7% en DCM para producir el compuesto del título (10 g, 63.6%). LCMS: 614.65 (M + 1)⁺; HPLC: 98.88% (@ 210-370 nm) (R_t: 3.724; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 mL/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B9; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8 Hz), 7.36 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 9H), 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.4&6.8 Hz).

Ejemplo 142: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 142

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (400 mg, 1.22 mmol) y 2-metoxiacetaldehído (1.3 mg, 17.56 mmol) en 7 ml de dicloroetano, se añadió ácido acético (0.42 ml, 7.33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (777 mg, 3.66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener 260 mg de producto crudo.

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-pirano-4-il)amino)-2-metilbenzamida

Una mezcla de 5-bromo-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (260 mg, 0.67 mmol) y NaOH (40 mg, 1.01 mmol) en 5 ml de etanol:agua (2:1) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el crudo se disolvió en agua, el pH se ajustó a 5 a 6 mediante la adición lenta de HCl y el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para producir 230 mg de ácido.

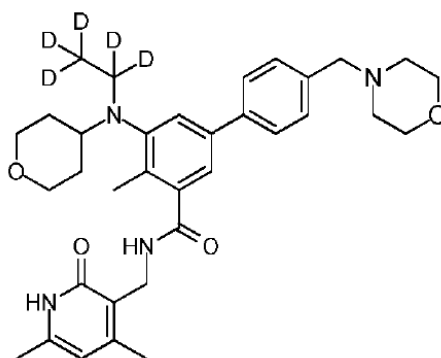
La mezcla ácido crudo (230 mg, 0.62 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (188 mg, 1.24 mmol), PyBOP (483 mg, 0.93 mmol) y trietilamina (0.17 ml, 1.238) se agitó en 3 ml de DMSO a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100-200) para obtener

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

Una solución de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-((2-metoxietil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (110 mg, 0.21 mmol), ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (99 mg, 0.33 mmol), carbonato de sodio (83 mg, 0.78 mmol) en 4 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃) (25 mg, 0.02 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (50 mg al 38%).

LCMS: 603.45 (M + 1)⁺; HPLC: 99.60% (@ 254 nm) (R_t: 4.492; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.58 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.23 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 3.6 Hz), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 6H), 3.15-3.323 (m, 9H), 2.98 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.51-1.68 (m, 4H).

Ejemplo 143: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil-d₅(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 143

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(etil-d₅ (tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo.

A una solución en agitación del compuesto 5-bromo-2-metil-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)benzoato de metilo (1 g, 3.05 mmol) y triacetoxiborodeuterio de sodio (0.2 g, 4.76 mmol) en dicloroetano (15 ml), se añadió ácido acético (1.65 g, 27.5 mmol) y la reacción se agitó a 5-10°C durante 2 h. Luego se añadió acetaldehído-d₄ (0.264 g, 6.00 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar material crudo que se purificó por cromatografía en columna para producir el producto deseado (1 g, 91%).

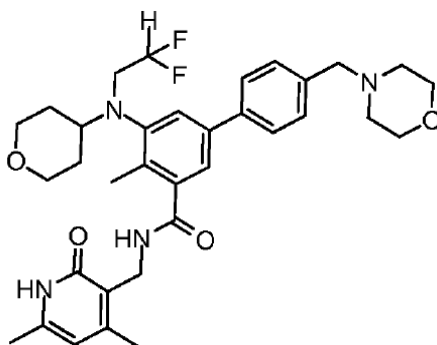
Pasos 2 y 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil-d₅ (tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

Se añadió NaOH acuoso (0.166 g, 4.15 mmol) a una solución del compuesto 5-bromo-3-(etil-d₅ (tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 2.77 mmol) en etanol (10 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó el pH 4 usando ácido cítrico. La extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (0.7 g, 2.01 mmol, 73%), que luego se disolvió en DMSO (7 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.611 g, 4.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (1.56 g, 3.01 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la conversión, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM.

Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para obtener el crudo; que luego se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar el producto deseado (0.6 g, 62%).

Paso 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil-d₅ (tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

- 5 A una solución en agitación del compuesto 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil-d₅ (tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.3 g, 0.62 mmol) y ácido (4-(morfolinometil)fenil)borónico (0.283 g, 0.93 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (0.24 g, 2.26 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.072 g, 0.062 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título deseado (0.22 g, 61%). Datos analíticos de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil-d₅(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida: LCMS: 578.35 (M + 1)⁺; HPLC: 98.50% (@ 254 nm) (R_t: 4.176; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 7.6), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 6H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.51-1.67 (m, 4H).
- 20 Ejemplo 144: Síntesis de 5-((2,2-difluoroetil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 144

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo

- 25 En un RBF de 2 bocas, de 100 ml, una solución en agitación de 5-bromo-2-metil-3-[(oxan-4-il)amino]benzoato de metilo (500 mg, 1.5 mmol) en ácido difluoroacético (15 ml), se trató con tetrahydroborato de sodio (1000 mg, 26 mmol) en porciones durante 12 minutos (¡CUIDADO!). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y luego se vertió sobre hielo (130 ml) y se dejó durante 5 minutos. La mezcla se basificó mediante la adición de NaOH (ac) 6M (35 ml) y el pH se ajustó a 7 usando HCl (ac) 1M (20 ml). Se dejó reposar la suspensión resultante hasta que la solución fue transparente y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (572 mg, 96%) como un sólido blanco. LC-MS 100%, 2.32 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 391.9, 392.9, 393.9, 394.9; ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.79 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 5.44 - 5.71 (m, 1 H) 4.00 (dd, J=11.51, 4.10 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.41 (td, J=13.99, 4.18 Hz, 2 H) 3.32 (t, J=11.27 Hz, 2 H) 2.97 (tt, J=11.37, 3.84 Hz, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.59 - 1.67 (m, 2 H).

- 35 Paso 2: Síntesis de ácido 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico

- A una solución en agitación de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoato de metilo (571 mg, 1.5 mmol) en una mezcla de THF (14.6 ml) y MeOH (2.2 ml), se añadió NaOH 4M (14.6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 horas. Se apagó el calor y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16.5 horas. El THF se eliminó al vacío y el residuo acuoso se acidificó a pH 4 mediante la adición de HCl 6M (ac.) (10 ml) con enfriamiento con hielo. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (20 ml), se secó al vacío a 30 - 40°C durante 3 horas para dar el compuesto del título (526 mg, 96%) como un sólido beige claro. LC-MS 100%, 1.98 min (método LC-MS 3.5 minutos), m/z = 377.9, 378.9, 379.9, 380.9; ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 7.91 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 5.43 - 5.75 (m, 1 H) 4.01 (dd, J=11.43, 3.55 Hz, 2 H) 3.42 (td, J=13.95, 3.78 Hz, 2 H) 3.32 (t, J=11.35 Hz, 2 H) 2.98 (tt, J=11.37, 3.53 Hz, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 1.77 (d, J=10.88 Hz, 2 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H). OH no visible.

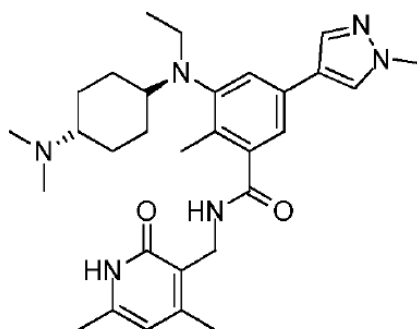
Paso 3: Síntesis de 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida

Una solución en agitación de ácido 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-2-metilbenzoico (250 mg, 0.66 mmol) en DMF seco (3.0 ml) a 0°C bajo un globo de nitrógeno, se trató con HATU (327 mg, 0.86 mmol) y DIPEA (230 µl, 1.3 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 5 minutos y luego se trató con 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (89%, 136 mg, 0.79 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 18 horas, se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (25 mg) y se continuó agitando durante 25 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) (45 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-3%: CH₂Cl₂) y luego se trituró con éter. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título (259 mg, 77%) como un sólido blanquecino. LC-MS 100%, 4.04 min (método LC-MS de 7 minutos), m/z = 512.0, 513.0, 514.0, 515.0; ¹H RMN (500 MHz, Acetona) δ 10.71 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.76 (tt, J = 56.2, 4.3 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.3, 4.2 Hz, 2H), 3.52 (td, J = 14.6, 4.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.02 (tt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 2H), 1.59 (qd, J = 12.2, 4.5 Hz, 2H).

Paso 4: Síntesis de 5-((2,2-difluoroetil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

En un RBF de 2 bocas, 5-bromo-3-[(2,2-difluoroetil)(oxan-4-il)amino]-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-2-metilbenzamida (200 mg, 0.39 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo]morfolina (130 mg, 0.43 mmol) en dioxano (3.0 ml) se trataron con una solución de Na₂CO₃ (145 mg, 1.4 mmol) en agua (1.0 ml). La mezcla se sometió a sonicación brevemente y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión resultante con una aguja larga durante 5 minutos. Después, la suspensión se trató con paladio-trifenilfosfano (1:4) (45 mg, 0.04 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 5 minutos más. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 8 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (55 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂) y se trató con éter (10 ml), se sometió a sonicación brevemente, se calentó en un baño de agua y se enfrió en hielo. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con éter (5 ml). El sólido se secó al vacío a 40°C durante 35 horas para dar el compuesto del título (159 mg, 67%) como un sólido blanquecino. LC-MS 100%, 3.09 min (método LC-MS de 7 minutos), m/z = 609.15; ¹H RMN (500 MHz, Acetona) δ 10.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.76 (ttt, J = 56.4, 30.4, 4.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.07 (tt, J = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.61 (qd, J = 11.9, 4.1 Hz, 2H).

Ejemplo 145: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



Compuesto 145

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

A una solución enfriada del compuesto ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-2-metilfenil)(etil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (1.0 g, 1.60 mmol) en 10 ml de DCM, se añadieron gota a gota 2 ml de TFA y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de

reacción se concentró a sequedad a presión reducida, el crudo obtenido se disolvió en MeOH al 10% en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto deseado en crudo (650 mg, 81%).

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

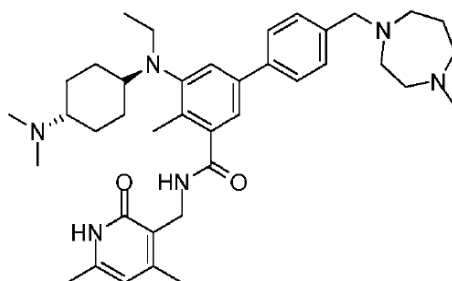
10 A una solución en agitación del compuesto crudo 3-(((1s,4s)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1, 2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (650 mg, 1.32 mmol) y formaldehído (0.5 ml de solución al 38%, 13.26 mmol) en 10 ml de metanol, se añadió cianoborohidruro de sodio (82 mg, 1.32 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y MeOH al 10% en DCM, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante purificación en columna de alúmina básica para dar el compuesto producto deseado (450 mg, 65%).

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

15 Una solución del compuesto 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (150 mg, 0.29 mmol), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (72 mg, 0.34 mmol), carbonato de sodio (110 mg, 1.06 mmol) en 10 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃) (33 mg, 0.03 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto del título (40 mg, 26%).

20 Datos analíticos: LCMS: 519.40 (M + 1)⁺; HPLC: 95.98% (@ 254 nm) (R_i: 3.987; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.45(bs, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.11 (s, 3H+3H+3H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.36-1.11 (m, 4H), 0.80 (t, 3H, J=6.0 Hz).

Ejemplo 146: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 146

30 Paso 1: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

35 Una solución del compuesto 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (380 mg, 0.73 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (165 mg, 1.10 mmol), carbonato de sodio (280 mg, 2.6 mmol) en 5 ml de dioxano se desgasificó con argón durante 20 min, se añadió Pd(PPh₃) (84 mg, 0.07 mmol) a la mezcla y se calentó a 100°C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100-200) para obtener el compuesto deseado (250 mg, 63%).

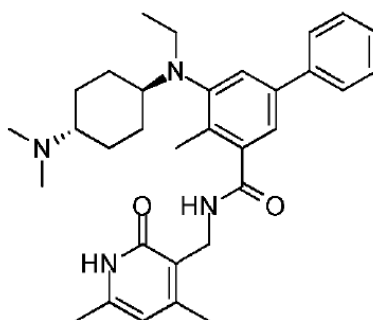
40 Paso 2: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

45 A una solución en agitación del compuesto N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1s,4s)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4'-formil-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (90 mg, 0.16 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (0.56 g, 0.49 mmol) en 2 ml de metanol, se añadió ácido acético (0.03 ml, 0.49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (25 mg, 0.41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una

solución saturada de NaHCO_3 y el compuesto se extrajeron en DCM, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (26 mg, 25%).

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 641.50 ($M + 1$)⁺; HPLC: 97.72% (@ 254 nm) (R_t : 3,783; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A: TFA al 0.05% en agua/B: TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.25 (m, 3H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.69, 2.68 (2s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10-1.89 (m, 6H), 1.46-1.44 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 147: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 147

Paso 1: 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (10 g, 22.72 mmol) y acetaldehído (2.99 g, 67.95 mmol) en dicloroetano (100 ml), se añadió ácido acético (8.18 g, 136.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14.45 g, 68.16 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se recogió en agua y se extrajo usando MeOH al 5%/DCM. Los extractos combinados se secaron y concentraron para dar 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo que se usó como está en reacciones posteriores (9 g, 84.66%).

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

Se añadió NaOH acuoso (1.15 g, 28.84 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-(etil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (9 g, 19.23 mmol) en etanol (10 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. El etanol se eliminó a presión reducida y se acidificó a pH 6 usando HCl diluido y luego a pH 4 usando ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el ácido respectivo (8.6 g, 98.50%).

El ácido anterior (8.6 g, 18.90 mmol) se disolvió en DMSO (7 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (5.74 g, 37.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de añadir PyBOP (14.70 g, 28.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron y concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante lavados con disolvente para dar ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (10.2 g, 91.89%).

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

Se recogió ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metilfenil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (3 g, 5.10 mmol) en DCM (20 ml) al que después se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con MeOH al 10%/DCM y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (2.2 g, 87.50%).

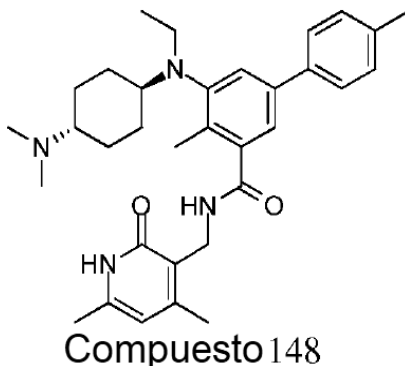
Paso 4: 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida

Se disolvió 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (2.2 g, 4.50 mmol) en DCM (25 ml) y se enfrió a 0°C; luego se añadió formalina (0.49 g, 16.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.39 g, 11.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla se extrajo usando MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron y concentraron a presión reducida dando 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (2.3 g, 98.71%) que se usó tal cual en reacciones posteriores.

Paso 5: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido fenilborónico (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.07 g, 23.92%). LCMS: 515.45 (M + 1)⁺; HPLC: 92.45% (@ 254 nm) (R_f: 4.672; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.63 (d, 2H, J=4.8Hz), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

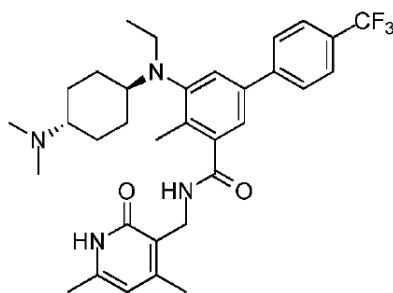
Ejemplo 148: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Paso 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido p-tolilborónico (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.15 g, 51.30%). LCMS: 529.40 (M + 1)⁺; HPLC: 93.61% (@ 254 nm) (R_f: 4.761; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.53 (d, 2H, J=6.8Hz), 7.38 (bs, 1H), 7.26 (d, 2H, J=7.6Hz), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4Hz), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

Ejemplo 149: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

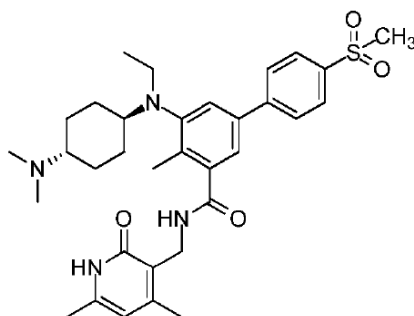


Compuesto 149

Paso 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na_2CO_3 (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.08 g, 23.52%). LCMS: 583.45 ($M + 1$)⁺; HPLC: 94.04% (@ 254 nm) (R_t : 5.168; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.48 (s, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.81 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.16 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, $J=6.8\text{ Hz}$).

Ejemplo 150: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



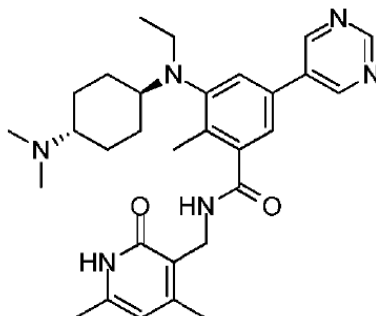
Compuesto 150

Paso 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido (4-(metilsulfonyl)fenil)borónico (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na_2CO_3 (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.12 g, 34.68%). LCMS: 593.45 ($M + 1$)⁺; HPLC: 98.74% (@ 254 nm) (R_t : 4.194; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C ; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H,

J=4.4Hz), 3.24 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J=6.8Hz).

Ejemplo 151: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirimidin-5-il)benzamida



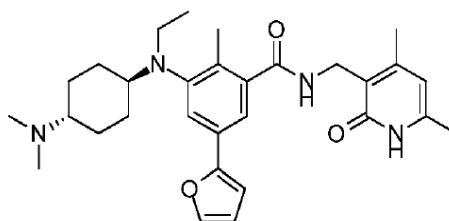
Compuesto 151

5

Paso 1: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirimidin-5-il)benzamida

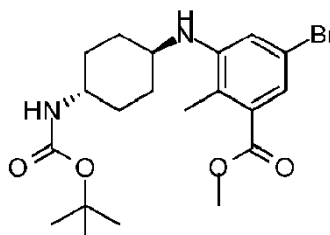
A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y ácido pirimidin-5-ilborónico (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na_2CO_3 (3.6 eq) y la solución se purgó con argón para 15 minutos. A continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirimidin-5-il)benzamida sal de TFA (0.12 g, 39.33%). LCMS: 517.60 ($M + 1$)*; HPLC: 99.55% (@ 210 nm-370 nm) (R_t : 3.96; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.43 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.14 (m, 3H), 2.69 (s, 3H+3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

Ejemplo 152: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(furan-2-il)-2-metilbenzamida sal de TFA



Compuesto 152

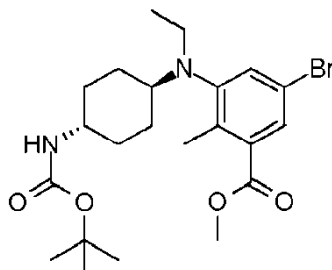
25 Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato de metilo



A una solución en agitación de 3-amino-5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (5.0 g, 2.0 mmol) y 4-N-Boc-aminociclohexanona (5.69 g, 2.67 mmol) en dicloroetano (50 ml) se añadió ácido acético (7.4 g, 12 mmol). Se añadió

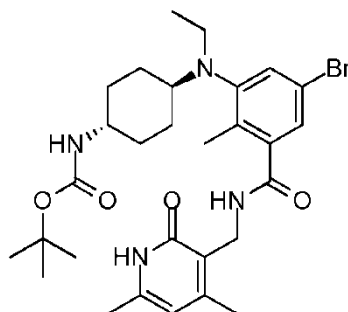
triacetoxiborohidruro de sodio (13.1 g, 6.17 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tamaño de malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano para producir 3.5 g del isómero trans más polar 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato (38%) de isómero como un sólido blanquecino. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41-3.64 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.22-1.36 (m, 5H),

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo



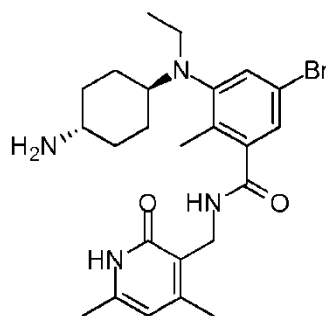
A una solución en agitación de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)amino)-2-metilbenzoato (55 g, 0.12 mol) y acetaldehído (11 g, 0.25 mol) en dicloroetano (550 ml) y se añadió ácido acético (44.6 g, 0.74 mol). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (79 g, 0.37 mol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (35 g, 59%) en forma de un sólido blanquecino.

Paso 3: Síntesis de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)carbamoil)-2-metilfenil(etil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo



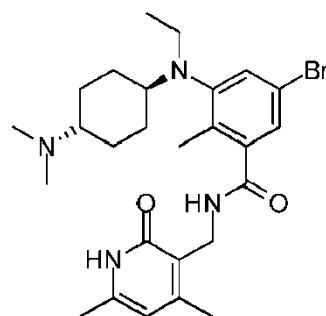
A una solución en agitación de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato (25 g, 0.053 mol) en EtOH (100 ml) se añadió NaOH acuoso (3.5 g, 0.08 mol en 10 ml de H₂O). Después de agitar a 60°C durante 1 h, la mezcla se acidificó a pH 4 y se extrajo con metanol al 10% en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 24.2 g del ácido correspondiente. A una solución en agitación del ácido (24 g, 0.053 mol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (16 g, 0.11 mol) y trietilamina (5.3 g, 0.053 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió PyBop (41 g, 0.079 mol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material crudo se lavó con agua (1 LX 2) seguido de acetonitrilo (150 mL X 3) para producir el compuesto del título (24 g, 77%).

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



A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)carbamoil)-2-metilfenil(etil)amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (6.0 g, 10 mol) en DCM (30 ml), se añadió TFA (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato (40 ml) seguido de extracción con metanol al 20% en DCM (100 ml X 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 5.0 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

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



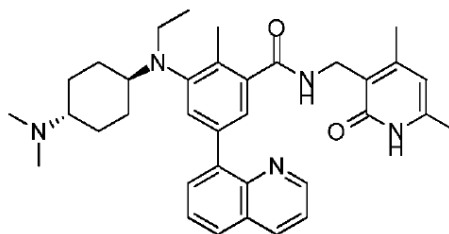
A una solución en agitación de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (5.0 g, 10 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió solución de formaldehído acuosa al 35% (2.9 g, 36 mmol) a 0°C. Se añadió Na(OAc)₃BH (5.43 g, 25.6 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C. Se añadió agua (100 ml) seguida de extracción con metanol al 20% en DCM (200 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina básica eluyendo con MeOH al 6-7% en DCM para producir el compuesto del título (4.5 g, 94%).

Procedimiento general de reacción de Suzuki para la síntesis de los compuestos 152-156, 158-162, 165 y 167

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq.) y ácidos borónicos/ésteres de pinacol (1.2 eq.) en una mezcla de dioxano/agua (4:1), se añadió Na₂CO₃ (3.6 eq.). La solución se purgó con argón durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq.). La mezcla de reacción en agitación se calentó a 100°C durante 2-4 h bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH al 10%/DCM y se filtró. El filtrado se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) o mediante HPLC preparativa para dar productos como base libre o sal de TFA, respectivamente.

Datos analíticos de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(furan-2-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0.08 g, 27%); LCMS: 505.55 (M + 1)⁺; HPLC: 97.76% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.192; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Vol. Inj.: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.08-3.06 (m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.21 (s, 3H+3H+3H), 2.18-2.11 (s, 3H+3H), 1.80 (m, 4H), 1.37-1.19 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

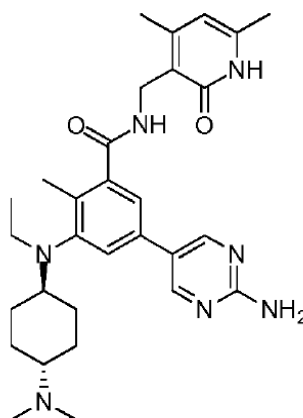
Ejemplo 153: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(quinolin-8-il)-benzamida Sal de TFA (0.09 g, 27%);



Compuesto 153

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 566.70 (M + 1)⁺; HPLC: 93.94% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.352; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.43(bs, 1H), 9.34 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.16 (t, 1H), 8.00 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.85(s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.16-3.11 (m, 3H), 2.70-2.69 (m, 1H+3H+3H), 2.30(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.93 (t, 3H).

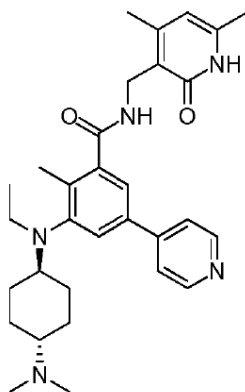
Ejemplo 154: 5-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino-2-metilbenzamida Sal de TFA (0.14 g, 45%);



Compuesto 154

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 532.65 (M + 1)⁺; HPLC: 98.49% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 3.692; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.17(s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.12(m, 3H), 2.69 (s, 3H+3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

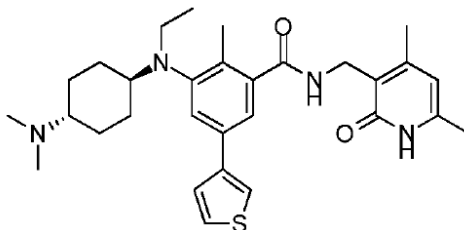
Ejemplo 155: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(piridin-4-il)-benzamida Sal de TFA (0.17 g, 56%);



Compuesto 155

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 516.60 (M + 1)⁺; HPLC: 92.58% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 3.775; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.85 (d, 2H, J=5.2 Hz), 8.30 (t, 1H), 8.24 (d, 2H, J=4.8 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.31(d,2H,J=4.4Hz), 3.16 (m,3H), 2.79 (m, 1H), 2.69(s, 3H+3H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 4H), 1.47-1.45 (m,4H), 0.84 (t,3H).

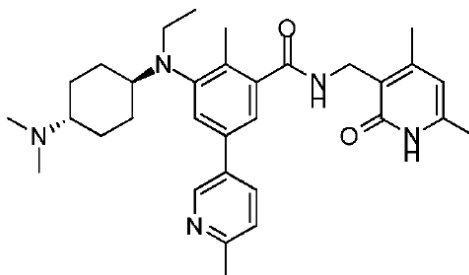
Ejemplo 156: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiofen-3-il)-benzamida sal de TFA (0.07 g, 56%);



Compuesto 156

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 521.55 (M + 1)⁺; HPLC: 98.64% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.366; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs,1H), 9.45 (bs, 1H), 8.18 (s,1H), 7.87 (s,1H), 7.63 (s,1H), 7.54(m, 2H), 7.32(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.29(d, 2H), 3.13 (m, 3H), 2.69 (m, 6H+1H), 2.22 (s, 3H+3H), 2.11 (s,3H), 1.96 (m, 4H) 1.44 (m,4H), 0.84 (t,3H).

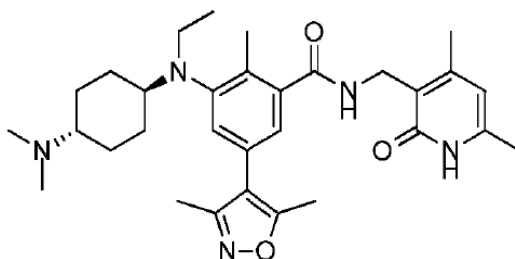
Ejemplo 158: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(6-metilpiridin-3-il)benzamida



Compuesto 158

Datos analíticos: LCMS: 530.55 (M + 1)⁺; HPLC: 96.45% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.192; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95-7.90 (d, 1H, J= 8.0Hz), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.30 (d, 1H, J= 7.6Hz), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), Tres protones fusionados en el pico de disolvente, 2.25-2.35 (m, 6H+1H), 2.0-2.25 (3H+3H+3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.0-1.20 (m, 2H), 0.75-0.85 (t, 3H)

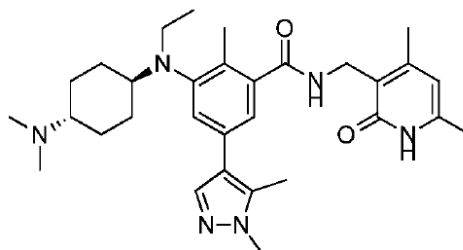
Ejemplo 159: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0.13 g, 50%);



Compuesto 159

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 534.60 (M + 1)⁺; HPLC: 96.65% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.352; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.25-4.30 (d, 2H), 3.0-3.20 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 3H+3H), Tres protones fusionados en el pico de disolvente, 2.39 (s, 3H), 2.05-2.25 (m, 3H+3H+3H+1H), 1.90-2.0 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H).

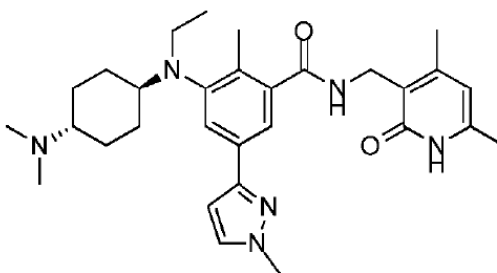
Ejemplo 160: 5-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida sal de TFA (0.06 g, 58%);



Compuesto 160

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 533.80 (M + 1)⁺; HPLC: 90.76% (@ 254 nm) (R_t: 5.583; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.85(s, 1H), 4.20-4.30 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.0-3.20 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H+3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-2.0 (m, 4H), 1.35-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H).

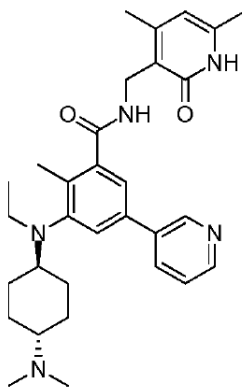
Ejemplo 161: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(1-metilpirazol-3-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0.1 g, 33%);



Compuesto 161

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 519.45 (M + 1)⁺; HPLC: 96.61% (@ 254 nm) (R_t: 6.026; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.20-4.25 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.0-3.15 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H+3H+3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-2.0 (m, 2H+2H), 1.40-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H).

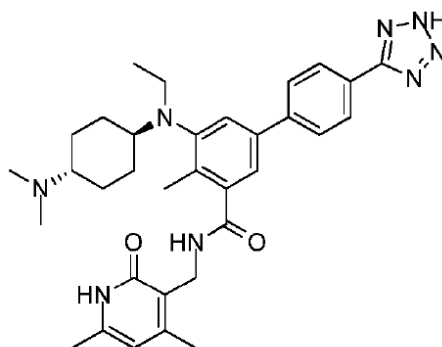
Ejemplo 162: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-5-(piridin-3-il)-2-metilbenzamida sal de TFA (0.1 g, 33%);



Compuesto 162

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 516.50 (M + 1)⁺; HPLC: 89.96% (@ 254 nm) (R_t: 6.026; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.25-4.35 (d, 2H), 3.05-3.15 (m, 3H), 2.6-2.80 (m, 1H+3H+3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-2.0 (m, 2H+2H), 1.40-1.50 (m, 4H), 0.80-0.90 (t, 3H).

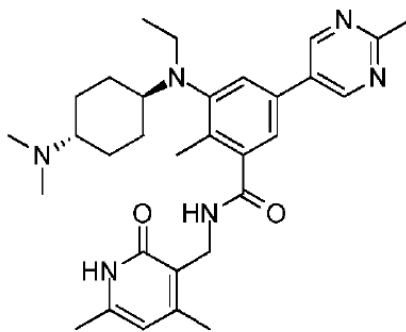
Ejemplo 163: N,N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-5-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-4'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 163

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y 5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2H-tetrazol (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y luego HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.125 g, 35.50%). LCMS: 583.40 (M + 1)⁺; HPLC: 90.26% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.130; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.23-8.11 (m, 3H), 7.90 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30(d, 2H, J=4.4Hz), 3.59 (s, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.69-2.68 (m, 6H), 2.26-2.10 (m, 9H), 1.94 (m, 4H), 1.44 (m, 4H) 0.85(m, 3H).

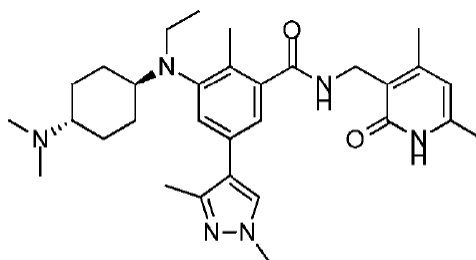
Ejemplo 164: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(2-metilpirimidin-5-il)benzamida



Compuesto 164

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y luego HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.08 g, 25.97%). LCMS: 531.65 (M + 1)⁺; HPLC: 99.61% (@ 210-370 nm) (R_t: 3.981; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.00 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.125-3.127 (m, 3H), 2.69-2.50 (m, 10H), 2.25-2.10 (m, 9H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.83 (m, 3H).

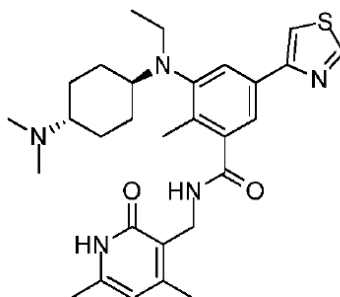
Ejemplo 165: 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1R,4R)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (0.18 g, 69%)



Compuesto 165

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 533.80 (M + 1)⁺; HPLC: 87.18% (@ 210-370 nm) (R_t: 3,946; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (D₂O-*d*₆, 400 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.492-4.494 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (m, 6H), 2.39-2.28 (m, 16H), 1.66 (m, 4H), 1.04 (m, 3H).

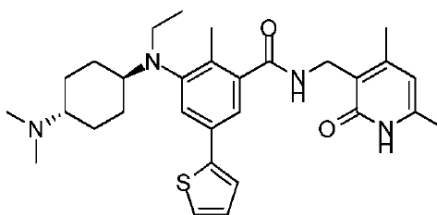
Ejemplo 166: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino) ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiazol-4-il)benzamida



Compuesto 166

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metilbenzamida (1 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (1.5 eq) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió Na₂CO₃ (3.6 eq) y la solución se purgó con argón durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y luego HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.07 g, 28.40%). LCMS: 522.50 (M + 1)⁺; HPLC: 99.22% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.114; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.19 (bs, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.11 (m, 3H), 2.73-2.68 (m, 7H), 2.22 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

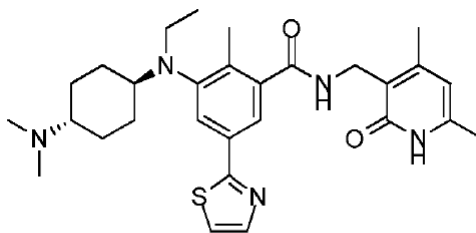
Ejemplo 167: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiofen-2-il)-benzamida sal de TFA (0.05 g, 50%).



Compuesto 167

Datos analíticos: LCMS: 521.55 (M + 1)*; HPLC: 88.13% (@ 210-370 nm) (R_i: 4.412; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J = 3.6 Hz), 3.10 (m, 3H), 2.69-2.68 (m, 7H), 2.21 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

Ejemplo 168: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiazol-2-il)-benzamida sal de TFA



Compuesto 168

10 Paso 1: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzoato de metilo

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.5 g, 1.2 mmol) y 2-bromotiazol (0.22 g, 1.38 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió CS₂CO₃ (0.94 g, 2.88 mmol) a temperatura ambiente. La solución se purgó con argón durante 15 min. y se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0.08 g, 0.11 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 3 h bajo argón, se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.36 g, 71%).

20 Paso 2: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzoato de metilo (0.36 g, 0.76 mmol) en etanol (5 ml), se añadió NaOH acuoso (0.064 g, 1.60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h y concentrado a presión reducida. El concentrado se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 0.26 g de ácido crudo. A una solución en agitación del ácido crudo (0.26 g, aproximadamente 0.56 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (0.17 g, 1.13 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió PYBOP (0.44 g, 0.85 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0.15 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

30 Paso 3: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzamida

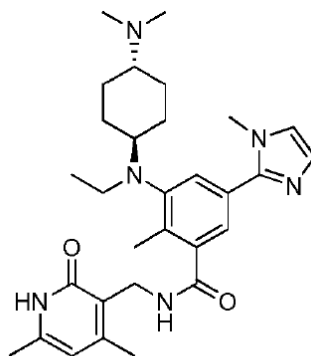
A una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo (0.15 g, 0.25 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a presión reducida y se añadió una solución de NaHCO₃ al concentrado. Después de extraer con MeOH al 10%/DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 0.11 g del compuesto del título que se usó directamente para la siguiente etapa.

Paso 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(tiazol-2-il)-benzamida sal de TFA

40 A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(tiazol-2-il)benzamida (0.1 g, 0.20 mmol) en metanol (3 ml) se añadió formalina (0.06 g, 2.0 mmol) a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0.025 g, 0.59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida hasta un sólido que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.06 g, 56%).

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 522.60 (M + 1)⁺; HPLC: 92.00% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.255; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 8.30 (t, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.11 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J = 6.4 Hz).

Ejemplo 169: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-benzamida



Compuesto 169

Paso 1: Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.5 g, 1.15 mmol) y 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (0.22 g, 1.38 mmol) en dioxano/a la mezcla de agua se añadió Cs₂CO₃ (0.94 g, 2.88 mmol) bajo argón. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0.08 g, 0.11 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 h bajo argón. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo (0.22 g, 40%).

Paso 2: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato de metilo (0.22 g, 0.47 mmol) en etanol (3 ml) se añadió NaOH acuoso (0.028 g, 0.70 mmol). Después de agitar a 60°C durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 0.16 g de ácido crudo. A una solución en agitación del ácido crudo (0.16 g, 0.35 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.11 g, 0.70 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió PYBOP (0.27 g, 0.53 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0.12 g de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo que se utilizó directamente sin más purificación.

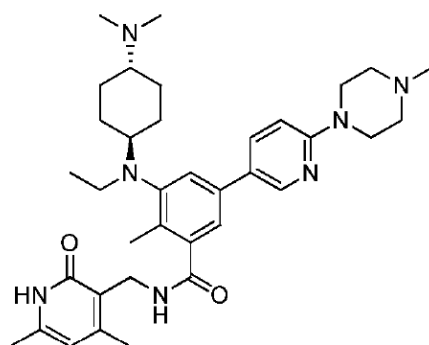
Síntesis de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida

A una solución en agitación de ((1*r*,4*r*)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-(etil)-amino)ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.12 g, 0.20 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ al residuo seguido de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera; se secó y se concentró a presión reducida para dar 0.1 g de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida que se usó directamente sin purificación adicional.

Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzamida sal de TFA

A una solución en agitación de 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)benzamida (0.1 g, 0.20 mmol) en metanol (3 ml) se añadió formalina (0.06 g, 2.0 mmol) a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0.025 g, 0.59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida hasta un sólido que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.03 g, 28%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 519.65 (M + 1)⁺; HPLC: 96.10% (@ 254 nm) (R_i: 3.976; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (m, 3H), 2.69 (bs, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 0.84 (bs, 3H).

Ejemplo 170: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

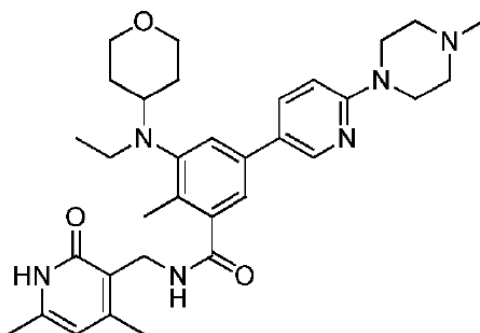


Compuesto 170

El compuesto 170 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 183 a continuación.

Datos analíticos: LCMS: 614.75 (M + 1)⁺; HPLC: 98.17% (@ 210-370 nm) (R_i: 3.598; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 9.68 (bs, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.87 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.53 (m, 2H), 3.13 (m, 7H), 2.86 (s, 3H), 2.76-2.68 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J = 6.4 Hz).

Ejemplo 171: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



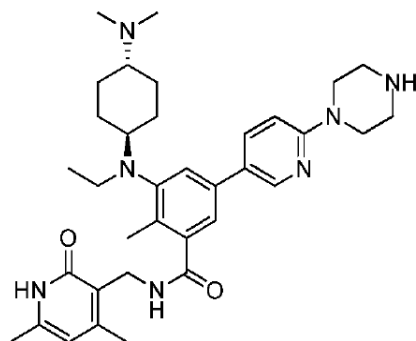
Compuesto 171

El compuesto 171 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 183 a continuación.

Datos analíticos: LCMS: 573.75 (M + 1)⁺; HPLC: 95.92% (@ 210-370 nm) (R_i: 3.891; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido

durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, $J = 6.4$ Hz).

- 5 Ejemplo 172: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

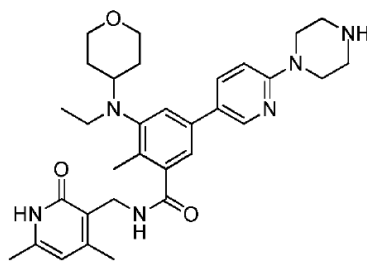


Compuesto 172

El compuesto 172 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 183 a continuación.

- 10 Datos analíticos: LCMS: 600.75 ($M + 1$) $^+$; HPLC: 99.58% (@ 210-370 nm) (R_f : 3.460; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.59 (bs, 1H), 8.92 (bs, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.01 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.75 (q, 4H, $J = 5.2$ Hz), 3.22 (m, 4H), 3.12 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

15 Ejemplo 173: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

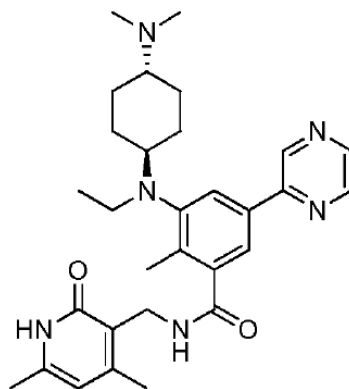


Compuesto 173

El compuesto 173 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 183 a continuación.

- 20 Datos analíticos: LCMS: 559.55 ($M + 1$) $^+$; HPLC: 98.43% (@ 210-370 nm) (R_f : 3.731; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.48 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 3.6$ Hz), 3.83 (m, 3H), 3.76 (bs, 4H), 3.30-3.15 (m, 7H), 3.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

Ejemplo 174: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)-benzamida



Compuesto 174

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato de metilo

- 5 A una solución en agitación de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato (10 g, 23 mmol) y acetaldehído (2.99 g, 68 mmol) en dicloroetano (100 ml), se añadió ácido acético (8.18 g, 136 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14.45 g, 68 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 5%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 9 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

- 10 Paso 2: Síntesis de metilo 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato

- 15 A una solución con agitación de 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)(etil)-amino)-2-metilbenzoato (2.0 g, 4.3 mmol) y bis pinacolatodiboro (5.42 g, 21 mmol) en dioxano se añadió acetato de potasio (1.25 g, 12.82 mmol) bajo argón. Se añadió PdCl₂(dppf)DCM (0.35 g, 0.42 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 h bajo argón. Se añadió agua seguida de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (1.3 g, 70%).

Paso 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzoato de metilo

- 20 A una solución en agitación de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0.50 g, 1.15 mmol) y 2-bromopirazina (0.24 g, 1.49 mmol) en una mezcla de dioxano/agua, se añadió CS₂CO₃ (0.94 g, 2.89 mmol) bajo argón. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0.08 g, 0.11 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h bajo argón. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida.
- 25 El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.29 g, 53%).

Paso 4: síntesis de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)carbamoil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo

- 30 A una solución en agitación de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzoato de metilo (0.29 g, 0.62 mmol) en etanol (3 ml) se añadió de NaOH acuoso (0.037 g, 0.93 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60°C durante 1 h, la mezcla se concentró a temperatura ambiente a presión reducida, se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 0.24 g de ácido crudo. A una solución en agitación del ácido crudo (0.24 g, 0.52 mmol) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.16 g, 1.05 mmol) en DMSO (3 ml) PYBOP (0.41 g, 0.79 mmol).
- 35 Después de agitar durante la noche, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0.3 g del compuesto del título que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso 5: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzamida

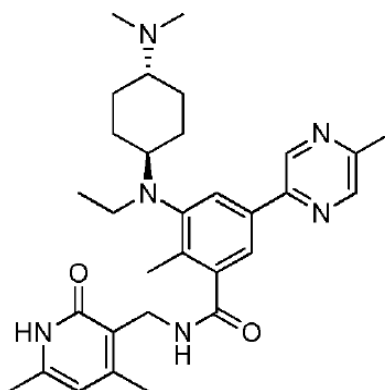
- 40 A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)carbamoil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)-carbamato de tert-butilo (0.3 g, 0.51 mmol) en DCM (3 ml), se añadió TFA

(1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 seguido de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0.24 g del compuesto del título que se usó directamente sin purificación adicional.

- 5 Paso 6: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzamida sal de TFA

A una solución en agitación de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(pirazin-2-il)benzamida (0.24 g, 0.51 mmol) en metanol (3 ml) se añadió formalina (0.15 g, 5.1 mmol) a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0.06 g, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.12 g, 47%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 517.50 ($M + 1$)⁺; HPLC: 99.49% (@ 210-370 nm) (R_t : 4.072; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.13 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.69 (d, 6H, J = 4.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 4H), 1.45 (m, 3H), 0.84 (t, 3H, J = 6.4 Hz).

- Ejemplo 175: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-benzamida



Compuesto 175

Paso 1: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)benzoato de metilo

- A una solución en agitación de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

(0.40 g, 0.92 mmol) y 2-bromo-5-metilpirazina (0.21 g, 1.19 mmol) en una mezcla de dioxano/agua se añadió Cs_2CO_3 (0.75 g, 2.30 mmol) bajo argón. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.064 g, 0.092 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h bajo argón. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.3 g, 56%).

Paso 2: Síntesis de ((1r,4r)-4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo

A una solución de 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxicarbonil)-amino)-ciclohexil)-(etil)-amino)-2-metil-5-(5-metilpirazina-2-il)benzoato de metilo (0.29 g, 0.49 mmol) en etanol (3 ml) se añadió NaOH acuoso (0.029 g, 0.75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60°C durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida, se acidificó a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar 0.25 g de ácido crudo. A una solución en agitación del ácido crudo (0.25 g, 0.44 mmol) y se añadió 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.13 g, 0.88 mmol) en DMSO (3 ml) PYBOP (0.34 g, 0.66 mmol) a temperatura ambiente. Después de que se continuó agitando durante la noche, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 0.2 g del compuesto del título que se usó directamente sin purificación adicional.

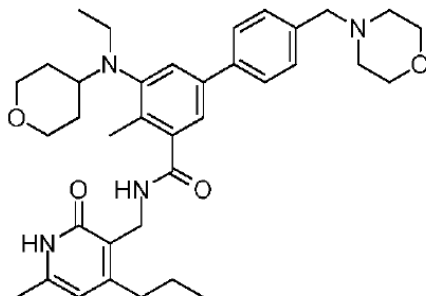
Paso 3: Síntesis de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

- 5 A una solución en agitación de ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoilo)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-fenil)-(etil)-amino)-ciclohexil)carbamato de tert-butilo (0.2 g, 0.33 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 seguido de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y concentraron a presión reducida para dar 0.15 g del compuesto del título que se usó directamente sin purificación adicional.

Paso 4: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-benzamida sal de TFA

- 15 A una solución en agitación de 3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)(etil)amino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (0.15 g, 0.29 mmol) en metanol (3 ml) se añadió formalina (0.089 g, 2.98 mmol) a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0.037 g, 0.59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua seguida de extracción con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (0.12 g, 75%). Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 531.50 ($M + 1$)⁺; HPLC: 88.93% (@ 210-370 nm) (R_t : 4.130; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l; Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.49 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.77-2.69 (m, 7H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

- 25 Ejemplo 176: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 176

Paso 1: Síntesis de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

- 30 A una solución en agitación de t-BuOK (1 g, 8.9 mmol) en DMSO (15 ml) a temperatura ambiente, se añadió el compuesto cianoacetamida (0.824 g, 9.8 mmol) y (E)-hept-3-en-2-ona (1 g, 8.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió más t-BuOK (3 g, 26.7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en presencia de aire. Al finalizar, se diluyó con H_2O y lentamente con HCl 4N. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto crudo se trituró con éter para producir el compuesto del título (0.5 g, 33%).

- 35 Paso 2: Síntesis de 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona

- A una solución de 6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (1.3 g, 7.38 mmol) en metanol y solución de amoníaco acuoso (50 ml, 9:1), se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (presión de globo) durante 5 h. Una vez completada la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1.2 g, 92%).

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

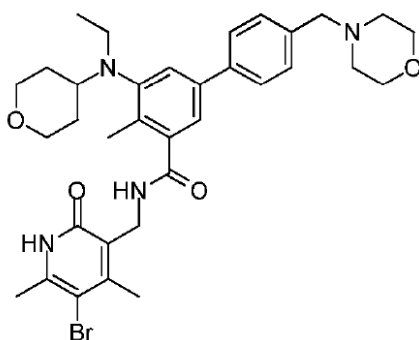
Se añadió NaOH acuoso (2.36 g, 59.15 mmol) a una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (14 g, 39.43 mmol) en etanol (100 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y se ajustó el pH 4 usando ácido cítrico. La extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron dando el ácido respectivo (13.9 g, 99%).

El ácido anterior (0.6 g, 1.75 mmol) se disolvió luego en DMSO (5 ml) y 3-(aminometil)-6-metil-4-propilpiridin-2(1H)-ona (0.64 g, 3 mmol) y se añadió trietilamina (0.49 g, 5.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PyBOP (1.36 g, 2.63 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para obtener el crudo; que luego se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar el compuesto del título (0.75 g, 84.7%).

Paso 4: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.3 g, 0.59 mmol) y éster de pinacol de ácido 4-((morfolino)metil)fenilborónico (0.22 g, 0.71 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (5 ml+1 ml), Na₂CO₃ (0.23 g, 2.14 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.068 g, 0.059 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.25 g, 70%). LCMS: 601.55 (M + 1)⁺; HPLC: 97.21% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.380; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µL, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 mL/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.38 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 7.21 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.57 (bs, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.36 (bs, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67-1.54 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J = 7 Hz), 0.84 (t, 3H). 2H se fusionó en el pico de disolvente.

Ejemplo 177: Síntesis de N-((5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 177

Paso 1: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoato de metilo (1 g, 2.82 mmol) y 4-((morfolino)metil)éster de pinacol de ácido fenilborónico (1.03 g, 3.38 mmol) en una mezcla de dioxano/agua (10 ml+2 ml), se añadió Na₂CO₃ (1.08 g, 10.14 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.325 g, 0.28 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0.75 g, 59%).

Paso 2: Síntesis de 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo:

A una suspensión agitada de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (5 g, 33.78 mmol) en AcOH (25 ml) se añadió gota a gota bromo (2.5 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 hora. El disolvente

se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en EtOH caliente y H₂O para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.5 g, 72%).

Paso 3: Síntesis de 3-(aminometil)-5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona

A una solución en agitación de 5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (1 g, 4.44 mmol) y NiCl₂·6H₂O (0.21 g, 0.89 mmol) en se añadió en porciones metanol a 0°C, NaBH₄ (0.68 g, 17.78 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un período de una noche. Al finalizar, se acidificó usando HCl 3N y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se basificó con NH₄OH acuoso. El compuesto se extrajo en MeOH al 10% en DCM y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro para dar el compuesto del título (0.96 g, 94%) que se usó como tal para la reacción de acoplamiento.

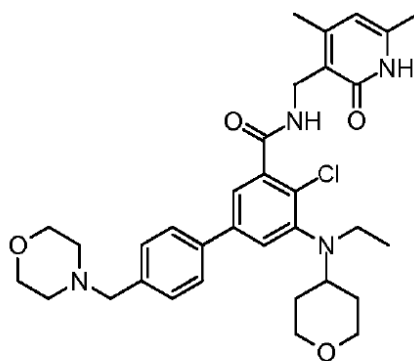
Paso 4: Síntesis de N-((5-bromo-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Se añadió NaOH acuoso (0.06 g, 1.66 mmol) a una solución del compuesto 7 (0.5 g, 1.11 mmol) en EtOH:H₂O (4:1) (10 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el etanol a presión reducida y la masa de reacción se acidificó usando HCl diluido hasta pH 6 y el pH 4 se ajustó usando ácido cítrico. La extracción se llevó a cabo usando MeOH al 10% en DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron dando el ácido respectivo (0.35 g, 72%).

El ácido anterior (0.266 g, 0.61 mmol) se disolvió luego en DMSO (2.5 ml) y 3-(aminometil)-5-bromo-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.42 g, 1.83 mmol) y se añadió trietilamina (0.095 g, 0.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PYBOP (0.63 g, 1.22 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para obtener el crudo; que luego se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar el compuesto del título (0.035 g, 7.6%).

LCMS: 653.65 (M + 1)⁺, HPLC: 89.23% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.421; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.88 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.57 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.44 (bs, 1H), 7.27 (bs, 1H), 4.39 (m, 4H), 3.99-3.96 (m, 5H), 3.84 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).

Ejemplo 178: 4-cloro-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

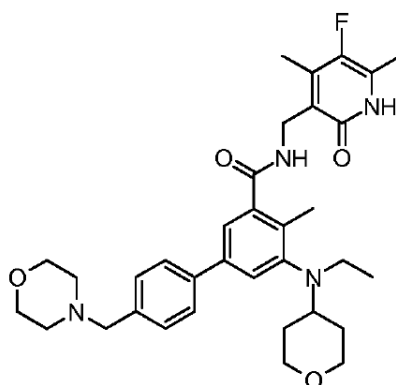


Compuesto 178

El compuesto 178 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 177.

Datos analíticos: LCMS: 593.60 (M + 1)⁺; HPLC: 95.50% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.566; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); RMN ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.61-7.24 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 6H), 3.25-3.16 (m, 5H), 2.36 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).

Ejemplo 179: Síntesis de 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 179

Paso 1: Síntesis de 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

A una solución en agitación de 2-cianoacetamida (689 mg, 8.2 mmol) en EtOH anhidro (7.0 ml) a 75°C, se añadió 3-fluoropentano-2,4-diona (880 mg, 7.5 mmol), seguido de piperidina (96 µl, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente antes de almacenarse en el frigorífico durante 4 días. El sólido beige se recogió por filtración y se enjuagó con EtOH frío (4 x 0.4 ml) hasta que el filtrado se volvió transparente. El sólido beige resultante se secó al vacío a 40°C durante 5 horas para dar el compuesto del título (733 mg, 58%) como un sólido beige. LC-MS 97%, 1.18 min (método LC-MS de 3.5 minutos); m/z = 166.9, ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 13.67 (br. s., 1 H) 2.46 (d, J=2.05 Hz, 3 H) 2.45 (d, J=2.84 Hz, 3 H).

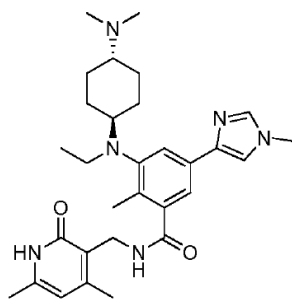
Paso 2: Síntesis de 3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona

Se pasó una solución de 5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo 0.05 M (731 mg, 4.4 mmol) en NH₃ 1.75 M/MeOH (87 ml) a través del H-Cube a 80°C y 50 bar a una rata de flujo de 1 ml/min. La solución resultante se concentró al vacío. El sólido resultante se dividió en 2 lotes y se purificaron 350 mg del producto crudo mediante cromatografía en columna (cartucho SNAP de 25 g, Isolera, MeOH al 0-25% (que contiene NH₄OH al 10%):CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (307 mg, 20%) como un sólido blanquecino y una mezcla 1:1 de producto:material de partida. LC-MS (ELS) 100%, 0.23 min (método LC-MS de 3.5 minutos), m/z = 170.9, ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3.79 (s, 2 H) 2.31 (d, J=2.84 Hz, 3 H) 2.25 (d, J=2.05 Hz, 3 H).

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

Una solución en agitación de ácido 3-[etil(oxan-4-il)amino]-2-metil-5-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]benzoico (100 mg, 0.22 mmol) en DMF anhidro (4.0 ml) a 0°C bajo un globo de nitrógeno, se trató con HATU (99 mg, 0.26 mmol) y DIPEA (75 µl, 0.43 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 10 minutos y luego se trató con 3-(aminometil)-5-fluoro-4,6-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (50%, 81 mg, 0.24 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) (40 ml), agua (2 x 25 ml), salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 g de cartucho SNAP, Isolera, MeOH al 0-6%/CH₂Cl₂) y luego se disolvió en una mezcla de EtOAc (40 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con agua (6 x 30 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El sólido se secó completamente al vacío a 40°C durante 40 horas para dar 5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-4'-(morfolinometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (93 mg, 73%) como un polvo blanco sólido. LC-MS 100%, 2.76 min (método LC-MS de 7 minutos), m/z = 591.2; ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) δ 11.79 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (td, J = 11.3, 2.7 Hz, 2H), 3.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (tt, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.43 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H). Se supone que un protón coincide con un pico de disolvente.

Ejemplo 180: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(((1r,4r)-4-(dimetilamino)ciclohexil)etil)amino)-2-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)benzamida

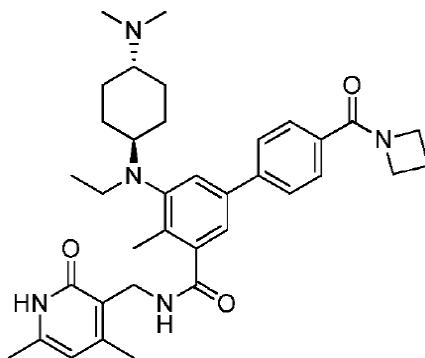


Compuesto 180

El compuesto 180 se preparó con un método similar al descrito en el Ejemplo 169.

Datos analíticos: LCMS: 519.55 (M + 1)⁺; HPLC: 89.93% (@ 210-370 nm) (R_i: 3.676; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.50 (bs, 1H), 9.77 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J=5.2 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.11 (m, 3H), 2.68-2.67 (m, 6H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 4H), 0.81 (t, 3H, J=6.8 Hz).

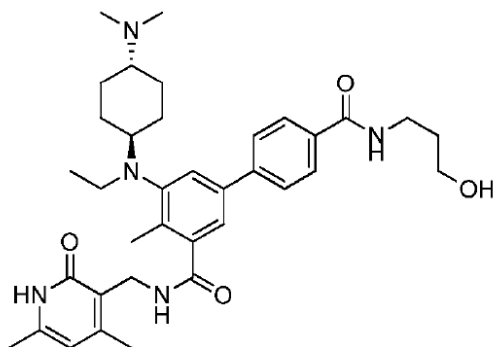
Ejemplo 181: 4'-(azetidin-1-carbonil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)(etil)amino)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Compuesto 181

Datos analíticos: LCMS: 598.60 (M + 1)⁺; HPLC: 94.88% (@ 210-370 nm) (R_i: 3.823; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.44 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 4H), 7.54 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82-4.81 (m, 2H), 4.31 (d, 2H, J= 4.8 Hz), 3.69 (t, 2H, J= 5.6 Hz), 3.17-3.14 (m, 3H), 2.77 (bs, 1H), 2.69-2.68 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.46-1.44 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, J=6.8 Hz). 2H se fusionó en el pico del disolvente.

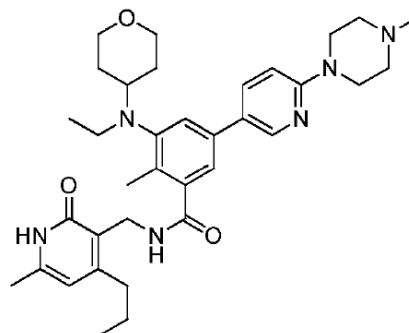
Ejemplo 182: N3-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(((1*r*,4*r*)-4-(dimetilamino) ciclohexil)(etil)amino)-N4'-(3-hidroxipropil)-4-metil-[1,1'-bifenil]-3,4'-dicarboxamida



Compuesto 182

Datos analíticos: LCMS: 617.70 (M + 1)⁺; HPLC: 93.27% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.009; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5 % B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.93-7.73 (m, 4H), 7.47 (bs, 1H), 7.31 (bs, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.47 (t, 2H, J= 6 Hz), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.13 (bs, 3H), 2.69-2.68 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.69 (t, 2H, J= 6.6 Hz), 1.45 (m, 4H), 0.85 (t, 3H). 1H se fusionó en el pico de disolvente.

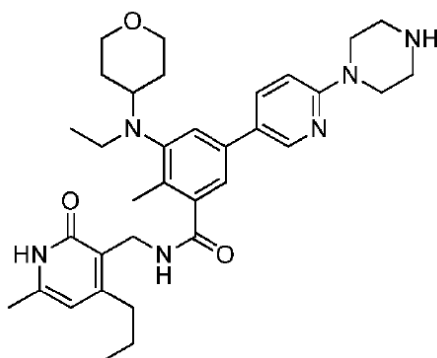
Ejemplo 183: 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 183

Datos analíticos: LCMS: 601.65 (M + 1)⁺; HPLC: [99.85% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.256; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; 0.05% TFA en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: B del 5% al 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.84 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J= 8 Hz), 5.89 (s, 1H), 4.44 (d, 2H, J= 12Hz), 4.30 (s, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.52 (d, 2H, J= 9Hz), 3.12-3.24 (m, 8Hz), 2.85 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.54-1.65 (m, 6H), 0.84-0.94 (m, 6H). 3 protones se fusionaron en el pico de disolvente.

Ejemplo 184: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

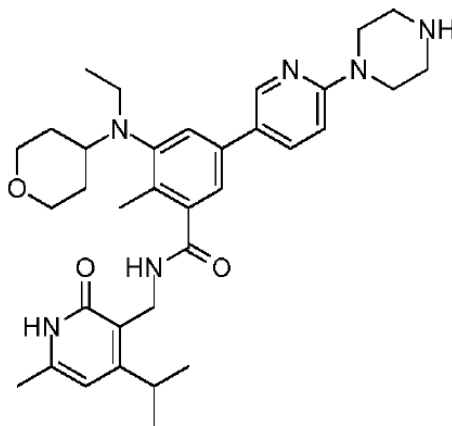


Compuesto 184

Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0.7 g, 1.38 mmol), el éster de boronato respectivo (0.601 g, 2.08 mmol) y tetraquis (0.160 g, 0.138 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con argón para 10 minutos. A esto, se añadió Na_2CO_3 acuoso (0.529 g, 4.99 mmol, 2 ml) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completado, se concentró para obtener material crudo que se purificó en columna para producir el compuesto del título (0.50 g, 61.5%).

Datos analíticos: LCMS: 587.55 ($M + 1$); HPLC: 97.87% (@ 210-370 nm) (R_t : 4.217; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ L, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.14 (t, 1H, $J = 4.4$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.88 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J = 10$ Hz), 3.43 (t, 4H, $J = 5.2$ Hz), 3.24 (t, 2H, $J = 11.2$ Hz), 3.10-2.98 (m, 3H), 2.78 (t, 4H, $J = 4.8$ Hz), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67-1.47 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.81 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

Ejemplo 185: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



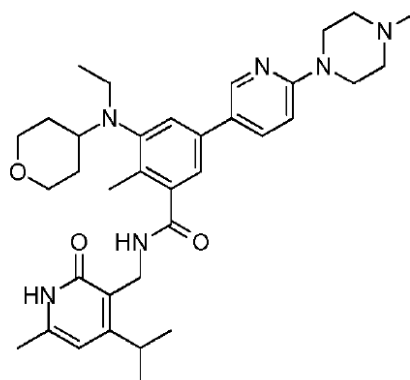
Compuesto 185

Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.5 g, 0.99 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina (0.43 g, 1.48 mmol) y tetraquis (0.114 g, 0.09 mmol) en dioxano (7 ml) se purgó con argón durante 10 min. A esto, se añadió Na_2CO_3 acuoso (0.377 g, 3.5 mmol, 2 ml) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completado, se concentró para obtener material crudo que se purificó en columna para producir el compuesto del título (0.35 g, 60.13%).

Datos analíticos: LCMS: 586.36 ($M + 1$); HPLC: 97.03% (@ 210-370 nm) (R_t : 4.10; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua / B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ L, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.78

(d, 1H, J=7.6Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.99 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, J=4Hz), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.42(bs, 4H), 3.27-3.21 (m, 3H), 3.02-3.01 (m, 3H), 2.77 (bs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.81 (t, 3H, J=6.4Hz).

Ejemplo 186: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 186

Paso 1: Síntesis de 4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

A una solución en agitación de 2-cianoacetamida (4.1 g, 49 mmol) y t-BuOK (4.9 g, 44.6 mmol) en DMSO a 0°C, 5-metilex-3-en-2-ona (5 g, 44.6 mmol) y se agitó durante 30 min. Se añadió más t-BuOK (15 g, 133.9 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó lentamente con HCl 4N. El precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto B (2.2 g, 28.2%).

Paso 2: Síntesis de 3-(aminometil)-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A una solución de compuesto de ciano B (2.2 g, 12.5 mmol) en metanol y solución acuosa de amoníaco (10 ml, 4:1), se añadió una cantidad catalítica de níquel Raney. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (presión de globo) durante 4 h. Una vez completada la reacción, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (2 g, 91%).

Paso 3: Síntesis de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

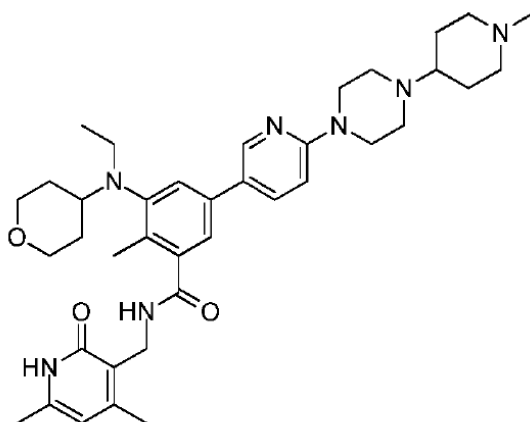
Se disolvió ácido 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoico (2.0 g, 0.0058 mol) en DMSO (20 ml) y se añadió 3-(aminometil)-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (2.1 g, 11.7 mmol) y trietilamina (0.585 g, 5.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de que se añadiera PyBOP (4.5 g, 8.7 mmol) y se continuó agitando durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron para obtener el crudo; que luego se purificó mediante lavados con disolvente para proporcionar el compuesto del título (2.0 g, 68.9%).

Paso 4: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.3 g, 0.99 mmol), el éster de pinacol del ácido borónico respectivo (0.216 g, 0.715 mmol) y tetrakis (0.068 g, 0.0596 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con argón durante 10 min. A esto, se añadió Na₂CO₃ acuoso (0.227 g, 2.14 mmol, 2 ml) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Al finalizar, se concentró para obtener material crudo que se purificó usando HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.12 g, 33.6%).

Datos analíticos de la sal de TFA: EM: 601.55 (M + 1)⁺. HPLC: 96.78% (@ 210-370 nm) (R_i: 4,197; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.49 (bs, 1H), 9.94 (bs, 1H), 8.493 (d, 1H, 6 Hz), 7.957 (bs, 1H), 7.65-7.258(m, 3H), 7.056 (d, 1H, 8.4 Hz), 6.014 (s, 1H), 4.46 (d, 2H, 12.8 Hz), 4.349 (d, 2H, 4.8 Hz), 3.849 (d, 2H, 7.2Hz), 3.530 (d, 2H, 10.8 Hz), 3.28-3.075 (m, 10H), 2.85 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.845 (t, 3H, 7.6 Hz).

Ejemplo 187: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

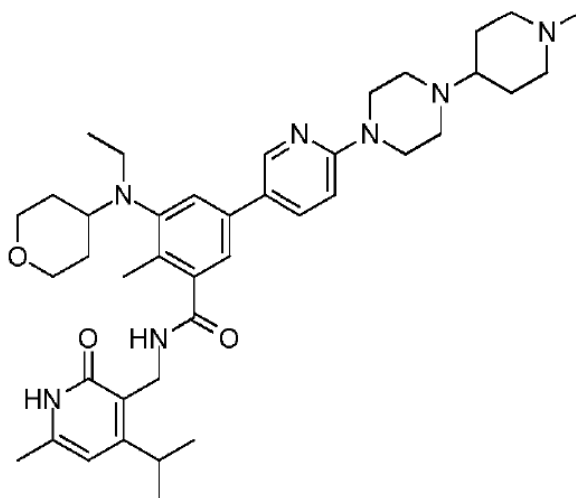


Compuesto 187

5 A una solución en agitación de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (0.1 g, 0.179 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0.04 g, 0.358 mmol) en dicloroetano (2 ml), se añadió ácido acético (0.07 ml, 1.07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.113 g, 0.53 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como una sal de TFA (0.08 g, 22.72%).

15 Datos analíticos de la sal de TFA: ESMS: 656.41 (M + 1)⁺; HPLC: [97.76% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 3.667; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; 0.05% TFA en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: B del 5% al 95% de B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.49 (bs, 1H), 10.33 (bs, 1H), 9.86 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J=9Hz), 5.87 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.84 (s, 2H), 3.60 (d, 5H, J= 11Hz), 3.16-3.28 (m, 7H), 2.99 (bs, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 11H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 3H), 0.85 (s, 3H).

20 Ejemplo 188: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



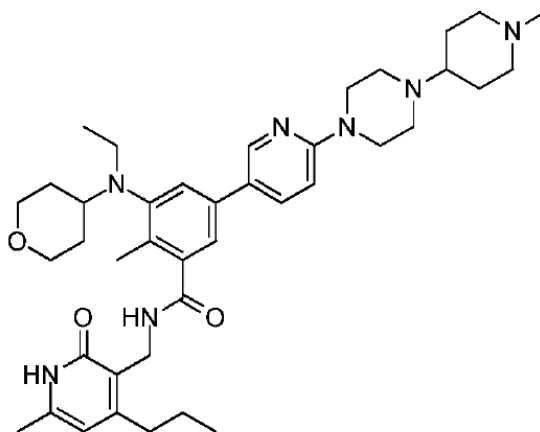
Compuesto 188

A una solución en agitación de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (0.3 g, 0.51 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0.086 g, 0.76

mmol) en dicloroetano (5 ml), se añadió ácido acético (0.18 g, 3.06 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.33 g, 1.55 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.12 g, 34.38%).

Datos analíticos: LCMS: 683.45 (M + 1)⁺; HPLC: 98.65% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.04; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, J=9.2 Hz), 6.0 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.34 (d, 2H, J=7.6 Hz), 3.83 (d, 2H J=8.8 Hz), 3.6 (d, 4H, J=12 Hz), 3.43 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 8H), 2.99-2.97 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 3H), 2.24 (bs, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Ejemplo 189: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

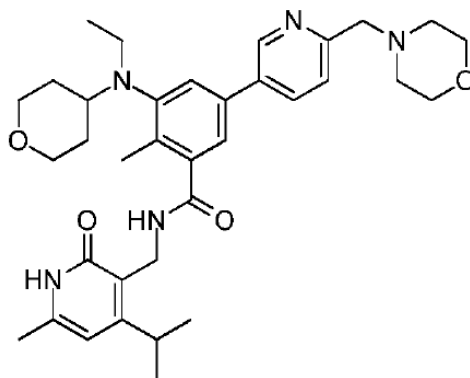


Compuesto 189

A una solución en agitación de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida (0.45 g, 0.76 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ona (0.173 g, 1.53 mmol) en dicloroetano (10 ml), se añadió ácido acético (0.276 g, 4.6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.488 g, 2.3 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.215 g, 41%).

Datos analíticos: LCMS: 684.45 (M + 1)⁺; HPLC: 93.41% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.140; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, J=9 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.8 (d, 1H, J=9), 5.88 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4 Hz), 3.82 (d, 2H, 10 Hz), 3.49 (s, 4H), 3.24 (t, 2H, J=11 Hz), 3.0-3.08 (m, 3H), 2.78 (d, 2H, J=10 Hz), 2.56 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.57-1.86 (m, 6H), 1.46-1.55 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, J=8 Hz), 0.81 (t, 3H, J=6 Hz).

Ejemplo 190: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 190

Paso 1: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida:

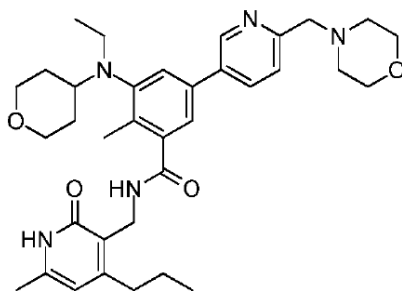
Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.4 g, 0.793 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinaldehído (0.28 g, 1.19 mmol) y tetrakis (0.091 g, 0.079 mmol) en dioxano (5 ml) se purgó con argón durante 10 min. A esto, se añadió Na_2CO_3 acuoso (0.301 g, 2.83 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completado, se concentró para obtener material crudo que se purificó en columna para producir el compuesto del título (0.28 g, 66.50%).

Paso 2: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

A una solución en agitación de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.28 g, 0.528 mmol) y morfolina (0.07 g, 0.79 mmol) en dicloroetano (3 ml), ácido acético (0.19 g, 3.16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.33 g, 1.55 mmol) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.12 g, 38.70%).

Datos analíticos de la sal de TFA: LCMS: 601.36 ($M + 1$)⁺; HPLC: 95.48% (@ 210-370 nm) (R_t : 4.28; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μ l, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 10.45 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 (d, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.84 (bs, 6H), 3.29-3.13 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (t, 3H, $J=6.8$). Los protones 2H se fusionaron en picos de disolvente.

Ejemplo 191: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 191

Paso 1: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida

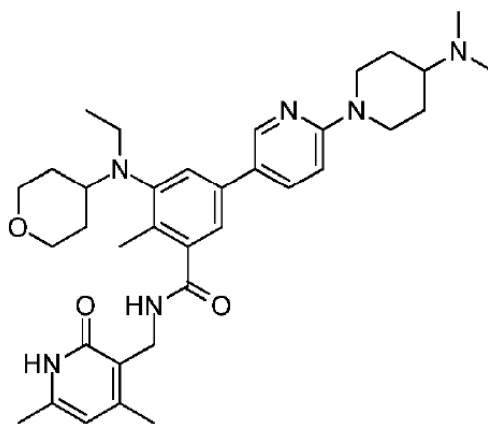
Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0.5 g, 0.99 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinaldehído (0.346 g, 1.48 mmol) y tetraquis (0.114 g, 0.99 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con argón durante 10 min. A esto, se añadió Na₂CO₃ acuoso (0.378 g, 3.56 mmol, 1.8 ml) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completado, se concentró para obtener material crudo que se purificó en columna para producir el compuesto del título (0.40 g, 76.0%).

Paso 2: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida

A una solución en agitación de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-formilpiridin-3-il)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0.315 g, 0.59 mmol) en EDC (8 ml) a 0°C, se añadió morfolina (0.1 g, 1.18 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (0.377 g, 1.78 mmol) y se agitó durante 16 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con agua. Se añadió MeOH (8 ml) y las capas se separaron y extrajeron con MeOH al 10% en DCM y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0.2 g, 56%).

Datos analíticos: LCMS: 602.60 (M + 1)⁺; HPLC: 98.12% (@ 210 nm-370 nm) (R_t: 4.374; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 μ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 μl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.48(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.19(t, 1H, J=4Hz), 7.99-8.02(m, 1H), 7.49(t, 2H, J= 8Hz), 7.26(s, 1H), 5.88(s, 1H), 4.29(d, 2H, J= 4Hz), 3.82(d, 2H, J= 10Hz), 3.59-3.61(m, 6H), 3.24(t, 2H, J= 12Hz), 2.99-3.10(m, 3H), 2.42(s, 4H), 2.25(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.48-1.67(m, 6H), 0.926(t, 3H, J= 8Hz), 0.824(t, 3H, J= 7Hz).

Ejemplo 192: N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida



Compuesto 192

Paso 1: Síntesis de (1-(5-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il) carbamato de tert-butilo (9):

A una solución en agitación de 5-bromo-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.35 g, 0.736 mmol) y el éster de pinacol de ácido borónico respectivo (0.35 g, 0.88 mmol) en dioxano (5 ml), se añadió Na₂CO₃ (0.28 g, 2.65 mmol) y la solución se purgó con argón durante 15 min. Luego se añadió tetrakis (0.085 g, 0.073 mmol) y se purgó de nuevo con argón durante 10 min. La masa de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH al 10%/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto del título (0.39 g, 79%).

Paso 2: Síntesis de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (10):

A una solución en agitación de (1-(5-(3-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-5-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il) carbamato de tert-butilo (0.39 g, 0.058 mmol) en DCM (4 ml) a 0°C, se añadió TFA (2 ml) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción

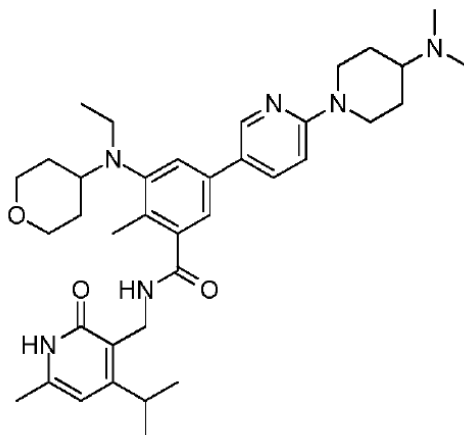
se concentró a sequedad. A continuación, el residuo se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato (30 ml) hasta pH 8 y la capa acuosa se extrajo con metanol al 20% en DCM (50 ml X 4). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.3 g, 90.63%) que se usó como tal para la siguiente reacción.

- 5 Paso 3: Síntesis de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida

A una solución en agitación de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzamida (0.3 g, 0.524 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C, se añadió 37-41% de solución acuosa de formalina (0.277 g, 1.31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (0.277 g, 1.31 mmol) y se agitó durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con agua. Se añadió MeOH (10 ml) y las capas se separaron y extrajeron con MeOH al 10% en DCM y se purificó la columna para producir el compuesto del título (0.12 g, 38%).

Datos analíticos: LCMS: 602.00 (M + 1)⁺; HPLC: 97.22% (@ 210-370 nm) (R_t: 3.757; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.85 (s, 1H), 4.35 (d, 2H, J=13.2Hz), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.82 (d, 2H, J=10Hz), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.4Hz).

- 20 Ejemplo 193: Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida



Compuesto 193

Síntesis de (1-(5-(3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo

- 25 Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.35 g, 0.69 mmol), (1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (0.33 g, 0.83 mmol) y tetraquis (0.079 g, 0.069 mmol) en dioxano (5 ml) se purgó con argón durante 10 min. A esto, se añadió Na₂CO₃ acuoso (0.263 g, 2.48 mmol, 2 ml) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completado, se concentró para obtener material crudo que se purificó en columna para producir el compuesto del título (0.31 g, 63%).

Síntesis de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida

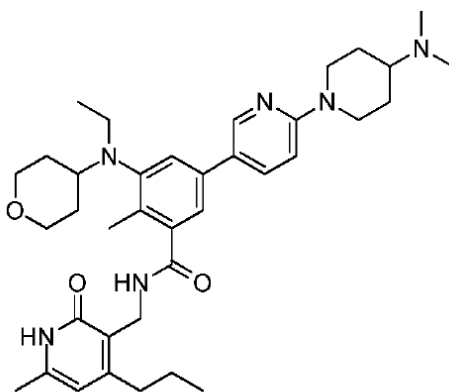
- Se tomó (1-(5-(3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoyl)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (0.31 g, 0.44 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió una solución saturada de NaHCO₃. La extracción se llevó a cabo usando MeOH al 10%/DCM; las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera; se secó sobre Na₂SO₄ anhidro; se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0.26 g, 98.11%).

- 40 Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil)-2-metilbenzamida

A una solución en agitación de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metilbenzamida (0.26 g, 0.43 mmol) en DCM (4 ml), formalina (0.045 g, 1.51 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.23 g, 1.08 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 1 h. Al finalizar, se añadió agua a la masa de reacción y se llevó a cabo la extracción utilizando DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un material crudo que luego se purificó mediante lavados con disolvente para dar el compuesto del título (0.17 g, 62%).

Datos analíticos: LCMS: 629.70 (M + 1)⁺; HPLC: 97.74% (@ 210-370 nm) (R_t: 4.176; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 10.33 (bs, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.81 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=9.2Hz), 5.99 (s, 1H), 4.50 (d, 2H, J=12.8Hz), 4.34 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.82 (d, 2H, J=9.6Hz), 3.39 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.13 (d, 6H, J=6.4Hz), 0.82 (t, 3H, J=6.8Hz).

Ejemplo 194: Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida



Compuesto 194

Síntesis de (1-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-5-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo

Una solución de 5-bromo-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0.5 g, 0.99 mmol), el éster de pinacol de ácido borónico respectivo (0.6 g, 1.48 mmol) y tetraquis (0.114 g, 0.99 mmol) en dioxano (7 ml) se purgó con argón durante 10 min. A esto, se añadió Na₂CO₃ acuoso (0.377 g, 3.5 mmol, 2 ml) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. Una vez completado, se concentró para obtener material crudo que se purificó en columna para producir el compuesto del título (0.40 g, 57.47%).

Síntesis de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida

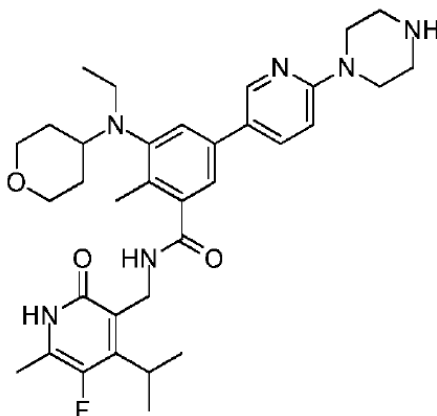
A una solución en agitación de (1-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-4-metil-5-(((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)fenil)piridin-2-il)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (0.4 g, 0.00051 mol) en DCM (10 ml) a 0°C, se añadió TFA (10 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se concentró a sequedad. A continuación, el residuo se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato (80 ml) hasta pH 8 y la capa acuosa se extrajo con metanol al 20% en DCM (60 ml x 4). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.315 g, 92.1%) que se usó como tal para la siguiente reacción.

Síntesis de 5-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida

A una solución en agitación de 5-(6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)benzamida (0.315 g, 0.52 mmol) en DCM (8 ml) a 0°C se añadió solución de formalina 37-41% ac. (0.078 g, 2.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (0.275 g, 1.3 mmol) y se agitó durante 2 h. Una vez completada, la reacción se inactivó con agua. Se añadió MeOH (8 ml) y las capas se separaron y extrajeron con MeOH al 10% en DCM y se recrystalizaron en éter, acetonitrilo y pentano para producir el compuesto del título (0.27 g, 82%).

Datos analíticos: LCMS: 630,00 (M + 1)*; HPLC: 98.21% (@ 210-370 nm) (R_i: 4.155; Método: Columna: YMC ODS-A 150 mm x 4.6 mm x 5 µ; Fase móvil: A; TFA al 0.05% en agua/B; TFA al 0.05% en acetonitrilo; Volumen inyectado: 10 µl, Temperatura de columna: 30°C; Velocidad de flujo: 1.4 ml/min.; Gradiente: 5% B a 95% B en 8 min, Mantenido durante 1.5 min, 9.51-12 min 5% B); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.13 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.76 (dd, 1H, J=2.4&9.2Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.88 (s, 1H), 4.25-4.35 (m, 4H), 3.82 (d, 2H, J=10Hz), 3.24 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J=7.2Hz), 0.81 (t, 3H, J=6.8Hz).

Ejemplo 195: Síntesis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 195

Paso 1: Síntesis de 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

A una solución en agitación de 6-metil-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (225 mg, 1.277 mmol) en MeCN (6 ml) se añadió Selectfluor (620 mg, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 23°C, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50% a 100% EtOAc-heptano para obtener el compuesto del título (90 mg, 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.39 (m, 1 H), 2.44 (d, J = 3.1 Hz, 3 H), 1.41 (dd, J = 7.0, 3.1 Hz, 6 H); LCMS E-S (M+H) = 195.2.

Paso 2: Síntesis de 3-(Aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Se disolvió 5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (100 mg, 0.515 mmol) en un matraz de 100 ml en una mezcla de MeOH (6 ml) y 2 ml de NH₃ acuoso (2 ml, 25%). La reducción se realizó usando H-Cube con Raney-Ni como catalizador a temperatura ambiente durante 3-4 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), la reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido gris (90 mg, 90%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.04 (s, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 2.24 (d, J = 3.4 Hz, 3 H), 1.32 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 6 H); LCMS E-S (M+H) = 199.2.

Paso 3: 4-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(metoxycarbonil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Preparado siguiendo el procedimiento general de la reacción de acoplamiento de Suzuki.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 8H), 3.34 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 539.5.

Paso 4: Síntesis de 4-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(metoxycarbonil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

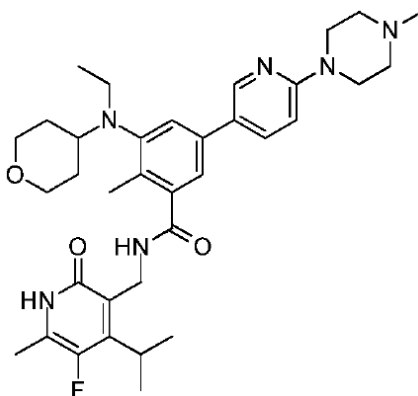
Hidrólisis de 4-(5-(3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(metoxycarbonil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo siguiendo los métodos similares para los ejemplos descritos anteriormente dio como resultado un ácido carboxílico correspondiente crudo ácido 5-(6-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metilbenzoico. A continuación, este ácido se acopló con 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo métodos similares descritos anteriormente. Después de la purificación por HPLC de fase reversa (ACN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0.1%), se obtuvo el compuesto del título. ¹H-RMN

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 9H), 3.34 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 705.7.

- 5 Paso 5: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)formiato de benzamida

A una solución de 4-(5-(3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-5-(((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-4-metilfenil)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (450 mg, 0.639 mmol) en etanol (4.3 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8.00 mmol). LC/MS después de 2 h mostró tanto el producto como el material de partida restante. Se añadió más HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.5 ml, 6.00 mmol) y la LC/MS después de un total de 4 h mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se destiló azeotrópicamente con tolueno-metanol para dar la sal hidroc্লoruro cruda (454 mg, 111%). Una muestra de 125 mg de sal de hidroc্লoruro cruda se purificó mediante HPLC/MS de fase reversa (ACN-H₂O, ácido fórmico al 0.1%) para dar 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)formiato de benzamida (65 mg) como una película vítrea incolora. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.35-8.40 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 6H), 3.07-3.18 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES)(M+H) 605.6.

- 20 Ejemplo 196: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida

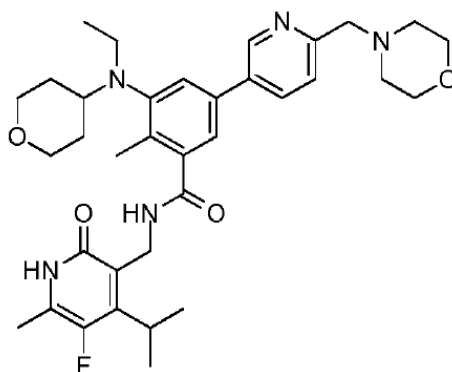


Compuesto 196

A una solución de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)benzamida clorhidrato (160 mg, 0.25 mmol) en metanol (2 ml) a 0°C se añadió una solución al 35% de formaldehído en agua (0.196 ml, 2.495 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (31.4 mg, 0.499 mmol). Después de 1.5 h a 0°C, la reacción se inactivó con agua (3 ml), se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 10 min. Luego se añadieron DCM (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC/MS de fase reversa (ACN-H₂O, ácido fórmico al 0.5%) para producir 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)formiato de benzamida (31 mg, 0.047 mmol, 19% de rendimiento) como una película vítrea incolora.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.42 (br. s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (br. s, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.05-3.21 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.37 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 619.7.

Ejemplo 197: Síntesis de 3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida



Compuesto 197

Paso 1: 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzoato de metilo

El compuesto 197 se preparó siguiendo el procedimiento general de la reacción de acoplamiento de Suzuki. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77 (dd, *J* = 0.9, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.56 (m, 7H), 1.64-1.76 (m, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 454.5.

Paso 2: 3-(Etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-N-((5-fluoro-4-isopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzamida formiato

La hidrólisis de 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-metil-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzoato de metilo siguiendo métodos similares descritos anteriormente resultó en el ácido carboxílico correspondiente, ácido 3-(etil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-5-(6-(morfolinometil)piridin-3-il)benzoico. A continuación, este ácido se acopló con 3-(aminometil)-5-fluoro-4-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona siguiendo un método similar descrito anteriormente. Después de la purificación por HPLC de fase reversa (ACN-H₂O que contiene ácido fórmico al 0.1%), se obtuvo el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (br. s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 2.3, 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 3H), 2.81 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.60-1.77 (m, 4H), 1.37 (dd, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 6H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) 620.6.

Ejemplo 198: Protocolo de bioensayo y métodos generales

Protocolo para ensayos de enzimas PRC2 de tipo salvaje y mutante

20 Materiales generales. S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosilhomociteína (SAH), bicina, KCl, Tween20, dimetilsulfóxido (DMSO) y gelatina de piel bovina (BSG) se adquirieron de Sigma-Aldrich al mayor nivel de pureza posible. El ditiotretol (DTT) se adquirió de EMD. El ³H-SAM se adquirió de American Radiolabeled Chemicals con una actividad específica de 80 Ci/mmol. Se adquirieron placas Flash de estreptavidina de 384 pozos de PerkinElmer.

25 Sustratos. Los péptidos representativos de los residuos 21-44 de histona humana H3 que contienen una lisina 27 sin modificar (H3K27me0) o lisina 27 dimetilada (H3K27me2) se sintetizaron con un motivo de etiqueta de afinidad del enlazador G(K-biotina) C-terminal y una amida C-terminal protectora de 21st Century Biochemicals. Los péptidos se purificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) hasta una pureza superior al 95% y se confirmaron mediante espectrometría de masas por cromatografía líquida (LC-MS). Las secuencias se enumeran a continuación.

30 H3K27me0: ATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK (biotina)-amida (SEQ ID NO: 1)

H3K27me2: ATKAARK (me2) SAPATGGVKKPHRYRPGGK (biotina)-amida (SEQ ID NO: 2)

Se purificaron oligonucleosomas de eritrocitos de pollo a partir de sangre de pollo de acuerdo con procedimientos establecidos.

35 Complejos PRC2 recombinantes. Los complejos de PRC2 humanos se purificaron como complejos enzimáticos de 4 componentes coexpresados en células de *Spodoptera frugiperda* (sf9) usando un sistema de expresión de baculovirus. Las subunidades expresadas fueron mutantes EZH2 de tipo salvaje (NM_004456) o EZH2 Y641F, N, H, S o C generados a partir del constructo EZH2 de tipo salvaje, EED (NM_003797), Suz12 (NM_015355) y RbAp48 (NM_005610). La subunidad EED contenía una etiqueta FLAG N-terminal que se usó para purificar todo el complejo de 4 componentes a partir de lisados de células sf9. La pureza de los complejos alcanzó o superó el 95% según lo determinado por SDS-PAGE y análisis Agilent Bioanalyzer. Las concentraciones de las concentraciones madre de las

enzimas (generalmente 0.3–1.0 mg/ml) se determinaron usando un ensayo de Bradford contra un estándar de albúmina de suero bovino (BSA).

Procedimiento general para ensayos de enzimas PRC2 en sustratos de péptidos. Todos los ensayos se realizaron en un regulador que constaba de bicina 20 mM (pH = 7.6), DTT 0.5 mM, BSG al 0.005% y Tween20 al 0.002%, preparado el día de uso. Los compuestos en DMSO al 100% (1 µl) se vertieron en placas de polipropileno con fondo en V de 384 pozos (Greiner) usando un Platemate 2 X 3 equipado con un cabezal de pipeta de 384 canales (Thermo). Se agregó DMSO (1 µl) a las columnas 11, 12, 23, 24, filas A-H para el control de señal máxima, y se agregó SAH, un producto conocido e inhibidor de PRC2 (1 µl) a las columnas 11, 12, 23, 24, filas I-P para el control de señal mínima. Se añadió un cóctel (40 µl) que contenía la enzima PRC2 de tipo salvaje y el péptido H3K27me0 o cualquiera de las enzimas mutantes Y641 y el péptido H3K27me2 mediante Multidrop Combi (Thermo). Se dejó incubar los compuestos con PRC2 durante 30 min a 25°C, luego se añadió un cóctel (10 µl) que contenía una mezcla de SAM no radiactivo y ³H-SAM para iniciar la reacción (volumen final = 51 µl). En todos los casos, las concentraciones finales fueron las siguientes: la enzima PRC2 de tipo salvaje o mutante fue 4 nM, SAH en los pozos de control de señal mínima fue 1 mM y la concentración de DMSO fue 1%. Las concentraciones finales del resto de los componentes se indican en la Tabla 2, a continuación. Los ensayos se detuvieron mediante la adición de SAM no radiactivo (10 µl) hasta una concentración final de 600 µM, que diluye el ³H-SAM a un nivel en el que su incorporación al sustrato peptídico ya no es detectable. Luego se transfirieron 50 µl de la reacción en la placa de polipropileno de 384 pozos a una placa Flashplate de 384 pozos y se dejó que los péptidos biotinilados se unieran a la superficie de estreptavidina durante al menos 1 hora antes de lavarlos tres veces con Tween20 al 0.1% en un Biotek ELx405. arandela de placa. A continuación, las placas se leyeron en un lector de placas PerkinElmer TopCount para medir la cantidad de péptido marcado con ³H unido a la superficie de Flashplate, medida como desintegraciones por minuto (dpm) o, alternativamente, referidas como recuentos por minuto (cpm).

Tabla 2: Concentraciones finales de componentes para cada variación de ensayo con base en la identidad de EZH2 (EZH2 de tipo salvaje o mutante Y641)

Enzima PRC2 (denotada por la identidad EZH2)	Péptido (nM)	SAM no radiactivo (nM)	³ H-SAM (nM)
Tipo salvaje	185	1800	150
Y641F	200	850	150
Y641N	200	850	150
Y641H	200	1750	250
Y641S	200	1300	200
Y641C	200	3750	250

Procedimiento general para el ensayo de enzima PRC2 de tipo salvaje en sustrato de oligonucleosoma. Los ensayos se realizaron en un regulador que consistía en bicina 20 mM (pH = 7.6), DTT 0.5 mM, BSG al 0.005%, KCl 100 mM y Tween20 al 0.002%, preparado el día de uso. Los compuestos en DMSO al 100% (1 µl) se vertieron en placas de polipropileno con fondo en V de 384 pozos (Greiner) usando un Platemate 2 X 3 equipado con un cabezal de pipeta de 384 canales (Thermo). Se agregó DMSO (1 µl) a las columnas 11, 12, 23, 24, filas A-H para el control de señal máxima, y se agregó SAH, un producto conocido e inhibidor de PRC2 (1 µl) a las columnas 11, 12, 23, 24, filas I-P para el control de señal mínima. Se añadió un cóctel (40 µl) que contenía la enzima PRC2 de tipo salvaje y el oligonucleosoma de eritrocitos de pollo mediante Multidrop Combi (Thermo). Se dejó incubar los compuestos con PRC2 durante 30 min a 25°C, luego se añadió un cóctel (10 µl) que contenía una mezcla de SAM no radiactivo y ³H-SAM para iniciar la reacción (volumen final = 51 µl). Las concentraciones finales fueron las siguientes: la enzima PRC2 de tipo salvaje fue 4 nM, la SAM no radiactiva fue 430 nM, la ³H-SAM fue 120 nM, el oligonucleosoma de eritrocitos de pollo fue 120 nM, la SAH en los pozos de control de señal mínima fue 1 mM y la concentración de DMSO fue del 1%. El ensayo se detuvo mediante la adición de SAM no radiactivo (10 µl) a una concentración final de 600 µM, que diluye el ³H-SAM a un nivel en el que ya no es detectable su incorporación al sustrato de oligonucleosoma de eritrocitos de pollo. Luego se transfirieron 50 µl de la reacción en la placa de polipropileno de 384 pozos a una placa Flashplate de 384 pozos y se inmovilizaron los nucleosomas de eritrocitos de pollo en la superficie de la placa, que luego se lavó tres veces con Tween20 al 0.1% en una placa Biotek ELx405. A continuación, las placas se leyeron en un lector de placas PerkinElmer TopCount para medir la cantidad de oligonucleosoma de eritrocitos de pollo marcado con ³H unido a la superficie de Flashplate, medido como desintegraciones por minuto (dpm) o, alternativamente, denominado recuentos por minuto (cpm).

Cálculo de % de inhibición

$$\% inh = 100 - \left(\frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}} \right) \times 100$$

1206] Donde dpm = desintegraciones por minuto, cmpd = señal en el pozo de ensayo, y min y max son los respectivos controles de señal mínima y máxima.

Ajuste IC₅₀ de cuatro parámetros

$$Y = \text{Inferior} + \frac{(\text{Superior} + \text{Inferior})}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}} \right)^{\text{Coeficiente de Hill}}}$$

5

Donde normalmente se permite que la parte superior e inferior floten, pero pueden fijarse en 100 o 0 respectivamente en un ajuste de 3 parámetros. El coeficiente de Hill normalmente se permite flotar, pero también se puede fijar en 1 en un ajuste de 3 parámetros. Y es el % de inhibición y X es la concentración de compuesto.

10 Los valores de IC₅₀ para los ensayos de enzima PRC2 en sustratos peptídicos (por ejemplo, EZH2 de tipo salvaje y Y641F) se presentan en la Tabla 3 a continuación.

Ensayo de metilación WSU-DLCL2

15 Se adquirieron células en suspensión WSU-DLCL2 de DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Alemania). Medio RPMI/Glutamax, penicilina-estreptomicina, suero bovino fetal inactivado por calor y D-PBS se adquirieron de Life Technologies, Grand Island, NY, Estados Unidos. El regulador de extracción y el regulador de neutralización (5X) se adquirieron de Active Motif, Carlsbad, CA, Estados Unidos. El anticuerpo anti-histona H3 de conejo se adquirió de Abcam, Cambridge, MA, Estados Unidos. El anti-H3K27me3 de conejo y el anti-IgG de conejo conjugado con HRP se adquirieron de Cell Signaling Technology, Danvers, MA, Estados Unidos. El sustrato TMB "Super Sensitive" se obtuvo de BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, Estados Unidos. La albúmina de suero bovino libre de IgG se adquirió de Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Estados Unidos. Se adquirió 20 PBS con Tween (10X PBST) de KPL, Gaithersburg, MD, Estados Unidos. El ácido sulfúrico se adquirió de Ricca Chemical, Arlington, TX, Estados Unidos. Las placas de ELISA Immulon se adquirieron en Thermo, Rochester, NY, Estados Unidos. Las placas de cultivo celular con fondo en V se adquirieron en Corning Inc., Corning, NY, Estados Unidos. Las placas de polipropileno con fondo en V se adquirieron en Greiner Bio-One, Monroe, NC, Estados Unidos.

25 Las células en suspensión WSU-DLCL2 se mantuvieron en medio de crecimiento (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% v/v y 100 unidades/ml de penicilina-estreptomicina) y se cultivaron a 37°C bajo 5% de CO₂. En las condiciones del ensayo, las células se incubaron en medio de ensayo (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 20% v/v y 100 unidades/ml de penicilina-estreptomicina) a 37°C bajo 5% de CO₂ en un agitador de placas.

30 Se sembraron células WSU-DLCL2 en medio de ensayo a una concentración de 50.000 células por ml en una placa de cultivo celular de 96 pozos con fondo en V con 200 µl por pozo. El compuesto (1 µl) de las placas fuente de 96 pozos se añadió directamente a la placa de células con fondo en V. Las placas se incubaron en un agitador de placas de titulación a 37°C, CO₂ al 5% durante 96 horas. Después de cuatro días de incubación, las placas se centrifugaron a 241 x g durante cinco minutos y el medio se aspiró suavemente de cada pozo de la placa celular sin perturbar el sedimento celular. El sedimento se resuspendió en 200 µl de DPBS y las placas se centrifugaron de nuevo a 241 x g durante cinco minutos. Se aspiró el sobrenadante y se añadió por pozo regulador de extracción frío (4°C) (100 µl). Las 35 placas se incubaron a 4°C en un agitador orbital durante dos horas. Las placas se centrifugaron a 3427 x g x 10 minutos. El sobrenadante (80 µl por pozo) se transfirió a su pozo respectivo en una placa de polipropileno con fondo en V de 96 pozos. Se añadió regulador de neutralización 5X (20 µl por pozo) a una placa de polipropileno con fondo en V que contenía sobrenadante. Se incubaron placas de polipropileno con fondo en V que contenían una preparación de histona cruda (CHP) en un agitador orbital x cinco minutos. Se añadieron preparaciones de histonas crudas (2 µl por pozo) a cada pozo respectivo en placas de ELISA de 96 pozos duplicadas que contenían 100 µl de regulador de recubrimiento (IX PBS + BSA al 0.05% p/v). Las placas se sellaron y se incubaron durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se lavaron tres veces con 300 µl por pozo de IX PBST. Los pozos se bloquearon durante dos horas con 300 µl por pozo de diluyente ELISA ((PBS (1X) BSA (2% p/v) y Tween20 (0.05% v/v)). Las placas se lavaron 45 tres veces con IX PBST. Para la detección de histona H3, se agregaron 100 µl por pozo de anticuerpo anti-Histona-H3 (Abcam, ab1791) diluido 1:10.000 en Diluyente ELISA. Para la placa de detección de trimetilación H3K27, se agregaron 100 µl por pozo de anti-H3K27me3 diluido 1:2000 en diluyente ELISA. Las placas se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con 300 µl de IX PBST por pozo. Para la detección de Histona H3, 100 µl de anticuerpo IgG anti-conejo conjugado con HRP diluido a 1:6000 en ELISA se añadió diluyente

por pozo. Para la detección de H3K27me3, se añadieron por pozo 100 µl de anticuerpo IgG anti-conejo conjugado con HRP diluido a 1:4000 en diluyente ELISA. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. Las placas se lavaron cuatro veces con IX PBST 300 µl por pozo. Se agregaron 100 µl de sustrato TMB por pozo. Las placas de histona H3 se incubaron durante cinco minutos a temperatura ambiente. Las placas H3K27me3 se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con ácido sulfúrico IN (100 µl por pozo). La absorbancia para cada placa se leyó a 450 nm.

Primero, la relación para cada pozo se determinó mediante:
$$\left(\frac{\text{Valor de H3K27 me 3 OD450}}{\text{Valor de Histona H3 OD450}} \right)$$

Cada placa incluía ocho pozos de control de tratamiento solo con DMSO (inhibición mínima) así como ocho pozos de control para una inhibición máxima (pozos de fondo).

- 10 Se calculó el promedio de los valores de relación para cada tipo de control y se usó para determinar el porcentaje de inhibición para cada pozo de prueba en la placa. El compuesto de prueba se diluyó en serie tres veces en DMSO para un total de diez concentraciones de prueba, comenzando a 25 µM. Se determinó el porcentaje de inhibición y se generaron curvas de IC₅₀ usando pozos duplicados por concentración de compuesto. Los valores de IC₅₀ para este ensayo se presentan en la Tabla 3 a continuación.

Porcentaje de Inhibición = 100-

$$\left(\left(\frac{(\text{Relación de muestra de prueba individual}) - (\text{Relación promedio de fondo})}{(\text{Relación mínima de inhibición}) - (\text{Relación promedio de fondo})} \right) * 100 \right)$$

- 15 **Análisis de proliferación celular**
- Se adquirieron células en suspensión WSU-DLCL2 de DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Alemania). Medio RPMI/Glutamax, penicilina-estreptomina, suero bovino fetal inactivado por calor se adquirieron de Life Technologies, Grand Island, NY, Estados Unidos. Se adquirieron placas de 384 pozos de polipropileno con fondo en V de Greiner Bio-One, Monroe, NC, Estados Unidos. Se adquirieron placas blancas opacas de cultivo celular de 384 pozos de Perkin Elmer, Waltham, MA, Estados Unidos. Cell-Titer Glo® se adquirió de Promega Corporation, Madison, WI, Estados Unidos. El lector de placas SpectraMax M5 se adquirió de Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, Estados Unidos.

- 25 Las células en suspensión WSU-DLCL2 se mantuvieron en medio de crecimiento (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% v/v y se cultivaron a 37°C en CO₂ al 5%. En las condiciones del ensayo, las células se incubaron en medio de ensayo (RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 20% v/v y 100 unidades/ml de penicilina-estreptomina) a 37°C bajo 5% de CO₂.

- 30 Para evaluar el efecto de los compuestos sobre la proliferación de la línea celular WSU-DLCL2, se sembraron células de crecimiento exponencial en placas opacas blancas de 384 pozos a una densidad de 1250 células/ml en un volumen final de 50 µl de medio de ensayo. Se preparó una placa de fuente de compuesto realizando diluciones en serie triplicadas de nueve puntos y 3 veces en DMSO, comenzando a 10 mM (la concentración superior final del compuesto en el ensayo fue de 20 µM y el DMSO fue del 0.2%). Se añadió una alícuota de 100 nl de la placa madre del compuesto a su pozo respectivo en la placa de células. El control de inhibición al 100% consistió en células tratadas con una concentración final de estaurosporina 200 nM y el control de inhibición al 0% consistió en células tratadas con DMSO.
- 35 Después de la adición de compuestos, las placas de ensayo se incubaron durante 6 días a 37°C, 5% de CO₂, humedad relativa > 90% durante 6 días. La viabilidad celular se midió por cuantificación de ATP presente en los cultivos celulares, agregando 35 µl de reactivo Cell Titer Glo® a las placas de células. Se leyó la luminiscencia en el SpectraMax M5. La concentración que inhibe la viabilidad celular en un 50% se determinó usando un ajuste de 4 parámetros de las curvas de respuesta a las dosis normalizadas. Los valores de IC₅₀ para este ensayo también se presentan en la
- 40 Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Compuesto No.	Péptido EZH2 IC ₅₀ v2 (µM)	Y641F IC ₅₀ (µM)	WSU prolif IC ₅₀ (µM)	WSU ELISA IC ₅₀ (µM)
1	0.01745		0.56475	
2	0.0549			
3	0.24203			
4	0.28847			

ES 2 886 099 T3

Compuesto No.	Péptido EZH2 IC ₅₀ v2 (μM)	Y641F IC ₅₀ (μM)	WSU prolif IC ₅₀ (μM)	WSU ELISA IC ₅₀ (μM)
5	11.21319			
6	0.12452			
7	28.43469			
8	0.13466			
9	0.169			
10	0.10131			
11	0.01409		1.46188	
12	0.07053			
13	0.03835			
14	0.05688			
15	0.1125			
16	0.05995			
17	0.02059			
18	0.11596			
19	0.05865			
20	0.03908			
21	0.04017			
22	0.09501			
23	0.04153			
24	0.03473	0.0101		
25	0.05556			
26	0.0396	0.0273		
27	0.02365	0.00721	2.88863	
28	0.03924			
29	0.0919			
30	0.11932			
31	0.045			
32	0.06179			
35	0.04574	0.01625		
36	0.0149	0.00845	1.54311	
37	0.02701	0.05492		
38	0.0821	0.06699		
39	0.01275	0.01432	0.44838	
40	0.03107	0.01129		
41	0.03176	0.01044		
42	0.04322	0.02206		
43	0.02548	0.03009	0.8697	

ES 2 886 099 T3

Compuesto No.	Péptido EZH2 IC ₅₀ v2 (μM)	Y641F IC ₅₀ (μM)	WSU prolif IC ₅₀ (μM)	WSU ELISA IC ₅₀ (μM)
44	0.01299	0.01107	0.369	0.29
45	0.07098	0.06219		
46	0.0999	0.07546		
47	0.03985	0.02028		
48	0.09673	0.07426		
49	0.0675	0.04624		
50	0.05468	0.0484		
51	0.1252	0.1399		
52	0.05805	0.03053		
53	0.05837	0.05602		
54	0.01367	0.01527	2.40618	
55	0.06006	0.02521		
56	0.03609	0.01737		
57	0.03226	0.02333		
59	0.01098	0.01513	0.52906	
60	0.23283	0.21286		
61	0.04662	0.0414		
62	0.17274	0.26915		
63	0.0857	0.06826		
64	0.01055	0.01235		
65	0.01132	0.0089	0.15349	
66	0.07159	0.04481	0.16735	
67	0.00653	0.00586	0.11483	
68	0.01343	0.02623	0.19913	
69	0.00349	0.0026	0.10184	
70	0.03787	0.02958	0.20278	
71	0.00415	0.00219	0.18483	
72	0.01052	0.00841	0.27494	
73	0.00884	0.00698	0.17821	
74	0.00842	0.00632	0.24789	
75	0.00507	0.00348	0.07676	
76	0.00374	0.00572	0.09675	
77	0.00989	0.00512	0.15768	
78	0.00324	0.00476	2.64294	
79	0.00608	0.00778	0.15765	
80	0.00311	0.00388	0.14286	
81	0.01054	0.01073	0.40873	

ES 2 886 099 T3

Compuesto No.	Péptido EZH2 IC ₅₀ v2 (μM)	Y641F IC ₅₀ (μM)	WSU prolif IC ₅₀ (μM)	WSU ELISA IC ₅₀ (μM)
82	0.00352	0.00281	0.11923	
83	0.00544	0.00418	0.18335	
84	0.01128	0.00612	0.27874	
86	0.00499	0.00112	0.42897	
87	0.00568	0.00429	0.15758	0.3332
88	0.00856	0.00591	0.15727	
89	0.00546		0.46186	
90	0.00199	0.00361	0.15639	
91	0.00315	0.00052	0.13796	
92	0.01169	0.01936		
93	0.00258	0.00087	0.10715	
94	0.00246	0.00207	0.08649	
95	0.00277	0.00155	0.49957	
96	0.01193	0.00899	1.52182	
97	0.0034	0.00296	0.08061	
98	0.00582	0.00708	0.35879	
99	0.00237	0.00256	0.37993	
100	0.02155	0.0297	0.43561	
101	0.00446	0.01163	0.79789	
102	0.02536	0.01484	0.58584	
103	0.00502	0.0082	0.35135	
104	0.00963	0.01291	0.33294	
105	0.00451	0.01065	0.16055	
108	0.02337		2.54651	
109	0.01921	0.01627	0.68878	
110	0.00591	0.01239	0.11551	
111	0.00766	0.00718		
112	0.01831	0.01171	1.17698	
113	0.01883	0.01083	0.35799	
114	0.01503	0.01044	0.50615	
115	0.00783	0.00446	0.21772	
116	1.79155	1.2309		
117	3.81396	2.30794	> 20.0 μM	
118	0.53042	0.388	4.87739	
119	1.5035	0.65543	> 20.0 μM	
120	0.03304	0.01566	0.31157	
121	0.03614	0.03716	0.29603	

ES 2 886 099 T3

Compuesto No.	Péptido EZH2 IC ₅₀ v2 (μM)	Y641F IC ₅₀ (μM)	WSU prolif IC ₅₀ (μM)	WSU ELISA IC ₅₀ (μM)
122	0.10684	0.07602	0.70354	
123	0.01159	0.01009	0.29189	
124	0.0129	0.00879	0.29994	
125	0.02473	0.02022	0.44695	
126	0.01495	0.01178	0.4696	
127	0.01177	0.02567	0.3175	
128	0.00594	0.00695	0.26136	
129	0.01782	0.02561	0.29282	
130	0.01581	0.03293	0.63755	
131	0.01136	0.02444	0.38733	
132	0.00466	0.01225	0.71249	
133	0.01687	0.02975	0.49827	
134	0.01118	0.0189	0.49018	
135	0.02757	0.0484	11.06003	
136	0.04262	0.08657	12.29135	
137	0.03317	0.02548	1.56152	
138	0.01173		1.40104	
139	0.00707	0.00503	0.30711	
140	0.00369	0.00454	0.37804	
141	0.00151	0.00195	0.07815	0.05978
142	1.20523	0.88814	13.37514	
143	0.00319	0.01274	0.174	
144	0.00806	0.00791	0.9863	
145	0.00139	0.00553	0.44891	
146	0.01633	0.01575	1.45675	
147	0.00344	0.00794	0.19934	
148	0.01171	0.02295	0.18403	
149	0.04316	0.07359	0.63041	
150	0.01596	0.0559	1.46316	
151	0.03901	0.03888		
152	0.01101	0.02114	0.4062	
153	0.00437	0.00603	0.29683	
154	0.02378	0.02848		
155	0.01732	0.01753	1.23055	
156	0.00357	0.00814	0.1114	
158	0.0043	0.00509	0.27572	
159	0.01524	0.01214	1.74831	

Compuesto No.	Péptido EZH2 IC ₅₀ v2 (μM)	Y641F IC ₅₀ (μM)	WSU prolif IC ₅₀ (μM)	WSU ELISA IC ₅₀ (μM)
160	0.01211	0.01466		
161	0.00438	0.00471		
162	0.00574	0.00679		
163	0.00981	0.00995	4.04577	
164	0.01324	0.00514	0.5309	
165	0.01133	0.00498	0.54719	
166	0.04563	0.01346	0.80396	
167	0.02564	0.00796	0.24542	
168	0.00995		0.59705	
169	0.01238	0.00274	3.26552	
170	0.00579	0.00163	0.41075	
171	0.00397	0.00076	0.3574	0.35597
172	0.00926	0.00421		
173	0.01293	0.00928	0.62489	
174	0.0067	0.00289	0.38381	
175	0.01195	0.00955	0.28812	
176	0.01339	0.01035	0.37475	
177	> 10.0 uM	3.28759	8.1459	
178	0.01447	0.00507		
179	0.24404	0.18351		> 25.0 uM
180	0.00994	0.00807		
181	0.00512	0.00223		
182	0.00666	0.00569		
183	0.00466	0.00387		1.52598
184	0.00092			0.57596
185	0.00338	0.00374		0.41458
186	0.00984			0.52611
188	0.01121			0.52668
189	0.00164	0.00182		0.1809
190	0.01559			0.53272
191	0.00384	0.00282		0.37332
192	0.00322			0.34642
193	0.00675	0.0082		0.34313
194	0.00462	0.00536		0.64562

Ejemplo 199: Derivación de la concentración citotóxica más baja (LCC)

Está bien establecido que la proliferación celular procede a través de la división celular que da como resultado una duplicación del número de células después de la división, en relación con el número de células antes de la división.

Bajo un conjunto fijo de condiciones ambientales (por ejemplo, pH, fuerza iónica, temperatura, densidad celular, contenido medio de proteínas y factores de crecimiento, y similares), las células proliferarán por duplicación consecutiva (es decir, división) de acuerdo con la siguiente ecuación, siempre que se dispone de suficientes nutrientes y otros factores necesarios.

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (\text{A.1})$$

donde N_t es el número de celda en un momento (t) después del inicio del período de observación, N_0 es el número de celda al inicio del período de observación, t es el tiempo después del inicio del período de observación y t_D es el intervalo de tiempo requerido para la duplicación de celdas, también denominado tiempo de duplicación. La ecuación A.1 se puede convertir a la forma más conveniente de una ecuación exponencial en base e, aprovechando la igualdad, $0.693 = \ln(2)$.

$$N_t = N_0 e^{\frac{0.693t}{t_D}} \quad (\text{A.2})$$

La constante de velocidad para la proliferación celular (k_p) está inversamente relacionada con el tiempo de duplicación como sigue.

$$k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad (\text{A.3})$$

Combinando los rendimientos de la ecuación A.2 y A.3,

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A.4})$$

Por lo tanto, de acuerdo con la ecuación A.4, se espera que el número de células aumente exponencialmente con el tiempo (Figura 1 A) durante el período inicial de crecimiento celular denominado crecimiento en fase logarítmica. Las ecuaciones exponenciales como la ecuación A.4 se pueden linealizar tomando el logaritmo natural de cada lado.

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A.5})$$

Por lo tanto, se espera que una gráfica de $\ln(N_t)$ en función del tiempo produzca una línea recta ascendente con pendiente igual a k_p e intersección con el eje y igual a $\ln(N_0)$, como se ilustra en la Figura 1 B.

Los cambios en las condiciones ambientales pueden resultar en un cambio en la tasa de proliferación celular que es cuantificable como cambios en la tasa de proliferación constante k_p . Entre las condiciones que pueden dar como resultado un cambio en la tasa de proliferación se encuentra la introducción en el sistema de un compuesto antiproliferativo al inicio del período de observación (es decir, en $t = 0$). Cuando un compuesto antiproliferativo tiene un impacto inmediato sobre la proliferación celular, se espera que las gráficas de $\ln(N_t)$ en función del tiempo continúen siendo lineales en todas las concentraciones de compuesto, con valores decrecientes de k_p a concentraciones crecientes de compuesto.

Dependiendo de la base mecanicista de la acción antiproliferativa, es posible que algunos compuestos no efectúen inmediatamente un cambio en la tasa de proliferación. En cambio, puede haber un período de latencia antes de que se produzca el impacto del compuesto. En tales casos, una gráfica de $\ln(N_t)$ en función del tiempo aparecerá bifásica, y un punto de tiempo en el que comienza el impacto del compuesto puede identificarse como el punto de ruptura entre las fases (Figura 2). Independientemente de si el impacto de un compuesto sobre la proliferación es inmediato o comienza después de un período de latencia, la tasa constante de proliferación en cada concentración de compuesto se define mejor por la pendiente de la curva $\ln(N_t)$ frente al tiempo desde el punto de tiempo en el cual comienza el impacto compuesto hasta el final del período de observación del experimento.

Un compuesto aplicado a células en crecimiento puede afectar la proliferación observada en una de dos formas generales: inhibiendo una mayor división celular (citostasis) o mediante la muerte celular (citotoxicidad). Si un compuesto es citostático, el aumento de la concentración de compuesto reducirá el valor de k_p hasta que no haya más división celular. En este punto, la tasa de crecimiento celular y, por lo tanto, el valor de k_p , será cero. Si, por otro lado, el compuesto es citotóxico, entonces el valor de k_p estará compuesto por dos constantes de velocidad: una constante de velocidad para el crecimiento celular continuo en presencia del compuesto (k_a) y una constante de velocidad para la muerte celular por el compuesto (k_d). La constante de velocidad global para la proliferación a una concentración fija de compuesto será, por tanto, la diferencia entre los valores absolutos de estas constantes de velocidad opuestas.

$$k_p = |k_g| - |k_d| \quad (\text{A.6})$$

A concentraciones de compuesto para las que la tasa de crecimiento celular excede la de muerte celular, el valor de k_p tendrá un valor positivo (es decir, $k_p > 0$). A concentraciones de compuesto para las que la tasa de crecimiento celular es menor que la de la muerte celular, el valor de k_p tendrá un valor negativo (es decir, $k_p < 0$) y el número de células disminuirá con el tiempo, lo que indica una citotoxicidad robusta. Cuando k_g coincide exactamente con k_d , la constante de tasa de proliferación global, k_p , tendrá un valor de cero. Por lo tanto, podemos definir la concentración citotóxica más baja (LCC) como la concentración de compuesto que da como resultado un valor de k_p igual a cero, porque cualquier concentración mayor que esto dará como resultado una citotoxicidad claramente observable. *Nota bene:* a concentraciones por debajo del LCC, es probable que se produzca la muerte celular, pero a una velocidad menor que la de la proliferación celular residual. El tratamiento aquí no pretende definir los detalles biológicos de la acción del compuesto. Más bien, el objetivo aquí es simplemente definir un parámetro práctico con el que cuantificar objetivamente la concentración de compuesto a la que la tasa de muerte celular excede el crecimiento de nuevas células. De hecho, el LCC representa un punto de corte o concentración crítica por encima del cual se observa una citotoxicidad franca, en lugar de una concentración citotóxica *per se*. En este sentido, el LCC se puede ver de manera similar a otras métricas de punto de corte físico, como la concentración micelar crítica (CMC) utilizada para definir la concentración de lípidos, detergentes u otras especies de surfactantes por encima de las cuales todas las moléculas se incorporan a las estructuras micelares.

Tradicionalmente, el impacto de los compuestos antiproliferativos sobre el crecimiento celular se ha cuantificado más comúnmente por el valor IC_{50} , que se define como la concentración de compuesto que reduce la tasa de proliferación celular a la mitad de la observada en ausencia del compuesto (es decir, para el vehículo o la muestra de control de disolvente; Figura 2). Sin embargo, la IC_{50} no permite al investigador diferenciar entre compuestos citostáticos y citotóxicos. El LCC, por el contrario, permite fácilmente hacer tal diferenciación y cuantificar aún más la concentración a la que se produce la transición a un comportamiento citotóxico robusto.

Si se limita la ventana de tiempo de observación entre el inicio del impacto (como se define arriba y en la Figura 2) y el final del experimento, entonces los datos generalmente se ajustarán bien a una ecuación lineal cuando se representen como $\ln(N_t)$ en función del tiempo (*vide supra*). A partir de ajustes de este tipo, se puede determinar el valor de k_p en cada concentración de compuesto ensayado. Una repetición del valor de k_p en función de la concentración del compuesto ($[I]$) tendrá la forma de una isoterma descendente, con un valor máximo en $[I] = 0$ de k_{\max} (definido por el vehículo o la muestra de control del disolvente) y un valor mínimo a una concentración infinita de compuestos de k_{\min} (Figura 3).

$$k_p = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{[I]}{I_{\text{med}}}} + k_{\min} \quad (\text{A.7})$$

donde I_{med} es la concentración de compuesto que produce un valor de k_p que está a medio camino entre los valores de k_{\max} y k_{\min} (tenga en cuenta que el valor de I_{med} no es el mismo que el IC_{50} , excepto en el caso de un compuesto completo y puramente citostático). Por lo tanto, ajustar los datos repetidos a la ecuación A.7 proporciona estimaciones de k_{\max} , k_{\min} e I_{med} . Si un compuesto es citostático (como se define aquí), el valor de k_{\min} no puede ser menor que cero. Para los compuestos citotóxicos, k_{\min} será menor que cero y el valor absoluto de k_{\min} se relacionará directamente con la efectividad del compuesto para matar células.

Los valores ajustados derivados de la ecuación A.7 también se pueden utilizar para determinar el valor del LCC. Por definición, cuando $[I] = \text{LCC}$, $k_p = 0$. Por lo tanto, en estas condiciones, la ecuación A.7 se convierte en

$$0 = \frac{(k_{\max} - k_{\min})}{1 + \frac{\text{LCC}}{I_{\text{med}}}} + k_{\min} \quad (\text{A.8})$$

El reordenamiento algebraico de la ecuación A.8 produce una ecuación para el LCC.

$$LCC = I_{med} \left[\left(\frac{k_{max} - k_{min}}{-k_{min}} \right) - 1 \right] \quad (A.9)$$

Este análisis es fácil de implementar con un software de ajuste de curvas no lineal y puede aplicarse durante los ensayos celulares de la actividad del compuesto a lo largo del proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. De esta manera, el LCC puede proporcionar una métrica valiosa para la evaluación del compuesto SAR (relación estructura-actividad).

La Tabla 4 a continuación proporciona datos de LCC e IC₅₀ para ciertos compuestos de la invención en células WSU-DLCL2.

Tabla 4

Compuesto No.	LCC (uM) a 11 días	IC ₅₀ (uM)
	WSU-DLCL2	WSU-DLCL2
1	0.68	0.087
2	1.79	0.082
13	0.707	0.018
17	3.32	0.0072
36	0.368	0.011
44	0.182	0.0093
59	3.15	0.026
65	0.122	0.0018
69	0.0811	0.0062
75	0.0559	0.00097
87	0.0597	0.0057
67	0.084	0.0028
76	0.165	0.0062
141	0.0153	0.0023

10 Ejemplo 200: Ensayos *in vivo*

Ratones

Ratones hembra Fox Chase SCID® (CB 17/lcr-Prkdcscid/lcrIcoCrl, Charles River Laboratories) o ratones lampiños atímicos (Cr1:NU(Ncr)-Foxn1^{nu}, Charles River Laboratories) tenían 8 semanas de edad y tenían un cuerpo-rango de peso (BW) de 16.0-21.1 g en D1 del estudio. Los animales se alimentaron *ad libitum* con agua (ósmosis inversa 1 ppm de Cl) y Lab Diet® NIH 31 Modificada e Irradiada que constaba de 18.0% de proteína cruda, 5.0% de grasa cruda y 5.0% de fibra cruda. Los ratones se alojaron en lechos Enrich-o'cobs™ irradiados en microaisladores estáticos en un ciclo de luz de 12 horas a 20-22°C (68-72°F) y 40-60% de humedad. Todos los procedimientos cumplen con las recomendaciones de la *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* con respecto a la inmovilización, la cría, los procedimientos quirúrgicos, la regulación de alimentos y líquidos y el cuidado veterinario.

20 Cultivo de células tumorales

Se obtuvieron líneas celulares de linfoma humano de diferentes fuentes (ATCC, DSMZ), por ejemplo, WSU-DLCL2 obtenida de DSMZ. Las líneas celulares se mantuvieron en Piedmont como cultivos en suspensión en medio RPMI-1640 que contenía 100 unidades/ml de sal sódica de penicilina G, 100 g/ml de estreptomina y 25 g/ml de gentamicina. El medio se complementó con suero bovino fetal al 10% y glutamina 2 mM. Las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejidos en una incubadora humidificada a 37°C, en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% de aire.

Implantación de tumores *in vivo*

Se recolectaron líneas celulares de linfoma humano, por ejemplo, células WSU-DLCL2, durante el crecimiento de la fase logarítmica media, y se resuspendieron en PBS con Matrigel™ al 50% (BD Biosciences). Cada ratón recibió 1×10^7 células (0.2 ml de suspensión celular) por vía subcutánea en el flanco derecho. Los tumores se calibraron en dos dimensiones para controlar el crecimiento a medida que el volumen medio se acercaba al intervalo deseado de 80-120 mm³. El tamaño del tumor, en mm³, se calculó a partir de:

$$\text{Volumen del tumor} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

donde w = ancho y l = largo, en mm, del tumor. El peso del tumor se puede estimar asumiendo que 1 mg equivale a 1 mm³ de volumen tumoral. Después de 10-30 días, los ratones con tumores de 108-126 mm³ se clasificaron en grupos de tratamiento con volúmenes tumorales medios de 117-119 mm³.

Artículos de prueba

Los compuestos de prueba se almacenaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz. En cada día de tratamiento, se prepararon formulaciones de compuestos frescos (por ejemplo, formulación de sal de tri-HCl del compuesto 44 o sal de tri-HCl del compuesto 87) suspendiendo los polvos en carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) al 0.5% y Tween® 80 al 0.1% en agua desionizada. El compuesto 141 (base libre) se disolvió en solución salina estéril y el pH se ajustó a 4.5 con HCl fresco todos los días. Los vehículos, NaCMC al 0.5% y Tween® 80 al 0.1% en agua desionizada o solución salina estéril pH 4,5, se utilizaron para tratar los grupos de control en los mismos programas. Las formulaciones se almacenaron lejos de la luz a 4°C antes de la administración. A menos que se especifique lo contrario, los compuestos referidos y probados en este experimento estaban en sus formas de sal específicas mencionadas en este párrafo.

Plan de tratamiento

Los ratones se trataron con dosis compuestas que oscilaban entre 12.5 y 600 mg/kg y en horarios TID (tres veces al día cada 8 h), BID (2 veces al día cada 12 h) o QD (una vez al día) para diversas cantidades de días por sonda oral (Compuesto 44 u 87) o inyecciones por vía intraperitoneal (Compuesto 141). Cada dosis se administró en un volumen de 0.2 ml/20 g de ratón (10 ml/kg) y se ajustó al último peso registrado de animales individuales. La duración máxima del tratamiento fue de 28 días.

Análisis de la mediana del volumen tumoral (MTV) y de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

La eficacia del tratamiento se determinó el último día de tratamiento. Se determinó MTV (n), el volumen tumoral medio para el número de animales, n, evaluable el último día, para cada grupo. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (% TGI) se puede definir de varias formas. Primero, la diferencia entre el MTV (n) del grupo de control designado y el MTV (n) del grupo tratado con fármaco se expresa como un porcentaje del MTV (n) del grupo de control:

$$\%TGI = \left(\frac{MTV(n)_{control} - MTV(n)_{tratado}}{MTV(n)_{control}} \right) \times 100$$

Otra forma de calcular el % de TGI es tener en cuenta el cambio del tamaño del tumor del día 1 al día n, siendo n el último día de tratamiento.

$$\%TGI = \left(\frac{\Delta MTV_{control} - \Delta MTV_{tratado}}{\Delta MTV_{control}} \right) \times 100$$

$$\Delta MTV_{control} = MTV(n)_{control} - MTV(1)_{control}$$

$$\Delta MTV_{tratado} = MTV(n)_{tratado} - MTV(1)_{tratado}$$

Toxicidad

Los animales se pesaron diariamente los días 1-5, y luego dos veces por semana hasta la finalización del estudio. Los ratones fueron examinados con frecuencia en busca de signos evidentes de efectos secundarios adversos relacionados con el tratamiento, que fueron documentados. La toxicidad aceptable para la dosis máxima tolerada (MTD) se definió como una pérdida de peso corporal media del grupo de menos del 20% durante la prueba, y no más del 10% de mortalidad debido a muertes por TR. Una muerte debía clasificarse como TR si era atribuible a los efectos secundarios del tratamiento según lo evidenciaron los signos clínicos y/o la necropsia, o si se debían a causas desconocidas durante el período de dosificación. Una muerte debía clasificarse como NTR si existía evidencia de que la muerte no estaba relacionada con los efectos secundarios del tratamiento. Las muertes por NTR durante el intervalo de dosificación normalmente se clasificarían como NTRa (debido a un accidente o error humano) o NTRm (debido a la diseminación del tumor confirmada por necropsia por invasión y/o metástasis). Los animales tratados por vía oral que mueren por causas desconocidas durante el período de dosificación pueden clasificarse como NTRu cuando el rendimiento del grupo no respalda una clasificación de TR y la necropsia, para descartar un error de dosificación, no es factible.

Muestreo

En los días 7 o 28 durante los estudios, se tomaron muestras de ratones de una manera preespecificada para evaluar la inhibición de la diana en los tumores. Los tumores se recolectaron de ratones específicos en condiciones libres de ARNasa y se bisectaron. El tejido tumoral congelado de cada animal se congeló instantáneamente en N₂ líquido y se pulverizó con un mortero.

Análisis estadístico y gráfico

Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con Prism 3.03 (GraphPad) para Windows. Para probar la significación estadística entre los grupos de control y tratados durante todo el transcurso del tiempo de tratamiento, se empleó una prueba ANOVA de medidas repetidas seguida de una prueba posterior de comparación múltiple de Dunnet o una prueba ANOVA de 2 vías. Prism informa los resultados como no significativos (ns) a $P > 0.05$, significativos (simbolizados por "**") a $0.01 < P < 0.05$, muy significativos ("****") a $0.001 < P < 0.01$ y extremadamente significativos ("*****") a $P < 0.001$.

Extracción de histonas

Para el aislamiento de histonas, se homogeneizaron 60-90 mg de tejido tumoral en 1.5 ml de regulador de extracción nuclear (Tris-HCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, KCl 25 mM, Triton X-100 al 1%, sacarosa al 8.6%, más una tableta de inhibidor de proteasa de Roche 1836145) y se incubó en hielo durante 5 minutos. Los núcleos se recogieron por centrifugación a 600 g durante 5 minutos a 4°C y se lavaron una vez en PBS. Se eliminó el sobrenadante y se extrajeron las histonas durante una hora, con agitación cada 15 minutos, con ácido sulfúrico frío 0.4 N. Los extractos se clarificaron mediante centrifugación a 10000 g durante 10 minutos a 4°C y se transfirieron a un tubo de microcentrífuga nuevo que contenía 10 veces el volumen de acetona enfriada con hielo. Las histonas se precipitaron a -20°C durante 2 horas durante la noche, se sedimentaron mediante centrifugación a 10000 g durante 10 minutos y se resuspendieron en agua.

ELISA

Se prepararon histonas en concentraciones equivalentes en regulador de recubrimiento (PBS + 0.05% BSA) produciendo 0.5 ng/ul de muestra, y se agregaron 100 ul de muestra o estándar por duplicado a 2 placas ELISA de 96 pozos (Thermo Labsystems, Immulon 4HBX #3885). Las placas se sellaron y se incubaron durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las placas se lavaron 3x con 300 ul/pozo de PBST (PBS+Tween 20 al 0.05%; 10X PBST, KPL #51-14-02) en un lavador de placas Bio Tek. Las placas se bloquearon con 300 ul/pozo de diluyente (PBS+BSA al 2%+Tween 20 al 0.05%), se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se lavaron 3x con PBST. Todos los anticuerpos se diluyeron en diluyente. Se añadieron a cada placa 100 ul/pozo de anti-H3K27me3 (CST #9733, reserva de glicerol al 50% 1:1.000) o anti-H3 total (Abcam ab1791, glicerol al 50% 1:10.000). Las placas se incubaron durante 90 min a temperatura ambiente y se lavaron 3x con PBST. Se añadieron 100 ul/pozo de anti-Rb-IgG-HRP (Cell Signaling Technology, 7074) 1:2.000 a la placa H3K27Me3 y 1:6.000 a la placa H3 y se incubaron durante 90 min a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4X con PBST. Para la detección, se añadieron 100 ul/pozo de sustrato TMB (BioFx Laboratories, #TMBS) y las placas se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se detuvo con 100 ul/pozo de H₂SO₄. La absorbancia a 450 nm se leyó en un lector de microplacas SpectaMax M5.

Resultados:

Estudio de DP de 7 días con el compuesto 87

Para probar si el Compuesto 87 puede modular la marca de histona H3K27me3 en tumores *in vivo*, se trataron ratones portadores de tumor de xenoinjerto WSU-DLCL2 con Compuesto 87 a 200 mg/kg BID o 400 mg/kg QD o vehículo (BID horario) durante 7 días. Había 4 animales por grupo. Los animales se sacrificaron 3 h después de la última dosis y el tumor se conservó en un estado congelado como se describió anteriormente. Después de la extracción de histonas, las muestras se aplicaron a ensayos ELISA utilizando anticuerpos dirigidos contra el estado trimetilado de la histona H3K27 (H3K27me3) o la histona H3 total. Sobre la base de estos datos, se calculó la relación entre H3K27 metilado globalmente y total. La Figura 4 muestra las relaciones de metilación globales medias para todos los grupos como

medidas por ELISA e indica la inhibición de la diana que varía desde aprox. 62.5% (400 mg/kg QD x 7) y 37.5% (200 mg/kg BID x 7) en comparación con el vehículo.

Estudio de eficacia de 28 días con el compuesto 141 en el modelo de xenoinjerto WSU-DLCL2

Con el fin de probar si el Compuesto 141 podría inducir una inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*, se trataron ratones portadores de tumores con xenoinjerto WSU-DLCL2 con Compuesto 141 a 12.5, 25 o 50 mg/kg QD durante 28 días mediante inyección intraperitoneal. El volumen del tumor y los pesos corporales se determinaron dos veces por semana. El Compuesto 141 se toleró bien en todas las dosis con una mínima pérdida de peso corporal. Se trató una cohorte paralela de ratones (n = 4 por grupo) con las mismas dosis durante 7 días, y los ratones se sacrificaron el día 7, 3 h después de la última dosis para el muestreo del tumor y la evaluación de la inhibición de la diana. La Figura 5 muestra el resultado del ELISA que mide la metilación global de H3K27me3 normalizada a H3 total. Se puede observar una inhibición de la diana dependiente de la dosis que varía del 39% al 67% en comparación con el vehículo.

La Figura 6 muestra el crecimiento del tumor durante el curso de tratamiento de 28 días para los grupos tratados con vehículo o Compuesto 141.

Se pudo observar un efecto de la administración del vehículo administrado por vía intraperitoneal ya que el crecimiento del tumor fue más lento en el grupo de vehículo que en el grupo no tratado. Sólo el grupo de dosis más alta de Compuesto 141 (50 mg/kg QD x 28) mostró inhibición del crecimiento tumoral en comparación con el grupo de vehículo (33% calculado desde el día 1, 43% calculado desde el día 7). El crecimiento del tumor no fue estadísticamente significativo en comparación con el vehículo cuando se utilizó un ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba posterior de Dunnett, pero el tamaño del tumor terminal fue significativamente menor en el grupo de 50 mg/kg de DQ en comparación con el vehículo (ANOVA de 2 vías, prueba posterior de Bonferroni, p <0.0001).

Estudio de eficacia con dosis crecientes de Compuesto 44 en el modelo de xenoinjerto WSU-DLCL2

Con el fin de probar si el compuesto 44 podría inducir un efecto antitumoral *in vivo*, se trataron ratones portadores de tumor de xenoinjerto WSU-DLCL2 con el compuesto 44 a 37.5, 75 o 150 mg/kg TID durante 28 días. Había 12 ratones por grupo para el brazo de eficacia del experimento. Se dosificó una cohorte paralela durante 7 días con las mismas dosis y programas para la evaluación de la inhibición de la diana después de 7 días (n = 6 por grupo). La Figura 7 muestra el crecimiento del tumor durante el curso de tratamiento de 28 días para los grupos tratados con vehículo y compuesto 44. Se pudo observar una clara inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis. Sólo el grupo de dosis más alta fue estadísticamente significativo a partir del vehículo mediante ANOVA de medidas repetidas y la prueba posterior de Dunnett. La inhibición del crecimiento tumoral para el grupo de dosis más alta fue del 58% (desde el día 1) o del 73% (desde el día 7) en comparación con el vehículo.

Las histonas se extrajeron de los tumores recolectados después de 7 días de dosificación (cohorte de DP paralela) y al final del estudio el día 28 para la cohorte de eficacia (3h después de la última dosis para ambas cohortes). La Figura 8 muestra que la marca de metilo H3K27me3 se modula con el tratamiento en un asunto dependiente de la dosis y que hay una mejor inhibición de la diana estadísticamente significativa el día 28 en comparación con el día 7 para el grupo de dosis más alta (150 mg/kg TID).

Estudio de eficacia con el Compuesto 44 en diferentes programas de dosis

Para evaluar si el Compuesto 44 conduciría a la inhibición del crecimiento tumoral con otros esquemas de dosificación, se realizó un estudio de eficacia del xenoinjerto WSU-DLCL2 en el que se compararon los esquemas TID, BID y QD uno al lado del otro. Había 12 animales por grupo y los ratones se trataron durante 28 días. La Figura 9 muestra el crecimiento del tumor durante el curso de tratamiento de 28 días para los grupos tratados con vehículo y Compuesto 44. La inhibición del crecimiento tumoral podría lograrse con todas las dosis y programas (Tabla 5 a continuación: resumen de las inhibiciones del crecimiento tumoral inducidas por diferentes programas de dosificación del Compuesto 44 en xenoinjertos WSU-DLXC2). Si bien solo 150 mg/kg TID y 225 mg/kg BID fueron estadísticamente significativos del vehículo por ANOVA de medidas repetidas y la prueba posterior de Dunnett, todos los tamaños de tumores terminales en los grupos tratados con el Compuesto 44 fueron estadísticamente diferentes del vehículo por ANOVA de 2 vías y prueba posterior de Bonferroni (p <0.0001).

Tabla 5

Grupo	% TGI desde el día 1	% TGI desde el día 7
150 mg/kg TID	73	86
225 mg/kg BID	71	80
300 mg/kg BID	57	67
600 mg/kg QD	58	70

El día 28 se sacrificaron los ratones y se recogieron los tumores 3h después de la última dosis para evaluar la inhibición de la diana. La Figura 10 muestra que el tratamiento con el Compuesto 44 indujo grados similares de inhibición de la diana para todas las dosis y programas.

Ejemplo 201: Efecto anticancerígeno del Compuesto 44 en el modelo de xenoinjerto de ratón de linfoma de células B grandes difuso humano KARPAS-422

Se ensayó el compuesto 44 (forma de sal de HCl) para determinar su actividad anticancerígena en el modelo de xenoinjerto de ratón KARPAS-422, que es un modelo de xenoinjerto de linfoma de células B grandes difuso humano. A menos que se especifique lo contrario, el Compuesto 44 al que se hace referencia y se prueba en este experimento fue su forma de sal de tri-HCl. Se seleccionaron 45 hembras de ratones CAnN.Cg-Foxn1nu/CrICrlj (Charles River Laboratories Japón) con tumores KARPAS-422 cuyo volumen tumoral medio (TV) alcanzó aproximadamente 150 mm³ en función de sus TV y se dividieron aleatoriamente en cinco grupos. La administración oral del Compuesto 44 (80.5, 161, 322 y 644 mg/kg) o vehículo se inició el día 1. El Compuesto 44 se administró una vez al día el día 1 y el día 29 y dos veces al día todos los días desde el día 2 al día 28. El volumen de administración (0,1 ml / 10 g de peso corporal) se calculó a partir del peso corporal antes de la administración. La TV y el peso corporal se midieron dos veces por semana. El diseño de este experimento se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6 Esquema de dosificación

Grupo	No. de animales	Tratamiento (dos veces al día)	Ruta y programación
1	9	Vehículo (metilcelulosa al 0.5%, Tween-80 al 0.1%)	PO; BID x 28 días
2	9	80.5 mg/kg Compuesto 44 (sal de HCl)	PO; BID x 28 días
3	9	161 mg/kg Compuesto 44 (sal de HCl)	PO; BID x 28 días
4	9	322 mg/kg Compuesto 44 (sal de HCl)	PO; BID x 28 días
5	9	644 mg/kg Compuesto 44 (sal de HCl)	PO; BID x 28 días

TV se calcula a partir de medidas de calibre mediante la fórmula para el volumen de un elipsoide alargado ($L \times W^2$)/2 donde L y W son las respectivas medidas ortogonales de longitud y anchura (mm).

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar (DE). Las diferencias en TV entre los grupos tratados con vehículo y los tratados con Compuesto 44 se analizaron mediante un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA) seguido de la prueba de comparación múltiple tipo Dunnett. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0.05$ (bilateral). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software Prism 5 versión 5.04 (GraphPad Software, Inc., CA, Estados Unidos).

Durante el período de tratamiento, la dosis de 644 mg/kg resultó en la muerte de dos de cada nueve ratones. La dosis máxima tolerada se determinó en 322 mg/kg, a la cual no se registró mortalidad ni pérdida de peso corporal en el estudio (Figura 11 y Tabla 7).

El compuesto 44 mostró efectos antitumorales significativos contra un xenoinjerto KARPAS-422 de linfoma de células B grandes difuso humano en todas las dosis el día 29 de una manera dependiente de la dosis (Figura 12). Se observó un efecto de inhibición del crecimiento tumoral a 80.5 mg/kg. Se observaron regresiones tumorales a 161 y 322 mg/kg.

Tabla 7. Efecto del compuesto 44 sobre la mortalidad de ratones

Tratamiento dos veces al día	Número de muertes/total
Vehículo	0/9
Cpd 44 (sal de HCl) 80.5 mg/kg	0/9
Cpd 44 (sal de HCl) 161 mg/kg	0/9
Cpd 44(sal de HCl) 322 mg/kg	0/9
Cpd 44 (sal de HCl) 644 mg/kg	2/9

Equivalentes

La invención puede materializarse en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las realizaciones anteriores deben considerarse en todos los aspectos ilustrativos más que limitantes de la invención descrita en el presente documento. Por tanto, el alcance de la invención está indicado por

las reivindicaciones adjuntas en lugar de por la descripción anterior, y todos los cambios que entran dentro del significado y alcance de las reivindicaciones deben incluirse en las mismas.

Listado de secuencias<110>

EPIZYME, INC.

- 5 <120> COMPUESTOS DE BENCENO SUSTITUIDOS CON ARILO O HETEROARILO
 <130> 41478-507001WO
 <150> 61/474,821
 <151> 2011-04-13
 <150> 61/499,595
- 10 <151> 2011-06-21
 <160> 2
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 26
- 15 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Polipéptido sintetizado químicamente
 <220>
- 20 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (26)..(26)
 <223> en donde se conjugan una biotina y una amida
 <400> 1
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ala | Thr | Lys | Ala | Ala | Arg | Lys | Ser | Ala | Pro | Ala | Thr | Gly | Gly | Val | Lys |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Lys | Pro | His | Arg | Tyr | Arg | Pro | Gly | Gly | Lys | | | | | |
| | | | | 20 | | | | | 25 | | | | | | |
- 25 <210> 2
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
- 30 <223> Polipéptido sintetizado químicamente
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS
 <222> (7)..(7)
 <223> en donde la lisina está dimetilada

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS_MISCELÁNEAS

<222> (26)..(26)

<223> en donde se conjugan una biotina y una amida

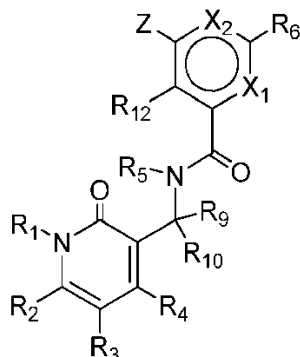
5 <400> 2

Ala	Thr	Lys	Ala	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Pro	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Lys
1				5					10					15	

Lys	Pro	His	Arg	Tyr	Arg	Pro	Gly	Gly	Lys
			20					25	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular:



(I),

5 en la que X_1 es N o CR_{11} ;

X_2 es N o CR_{13} ;

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

10 cada uno de R_1 , R_5 , R_9 y R_{10} , independientemente, es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

15 cada uno de R_2 , R_3 y R_4 , independientemente, es $-Q_1-T_1$, en el cual Q_1 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_1 es H, halo, hidroxilo, $COOH$, ciano o RS_1 , en el cual RS_1 es alquilo C_1-C_3 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y RS_1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por halo, hidroxilo, oxo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

20 R_6 es arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_2-T_2$, en el cual Q_2 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 y T_2 es H, halo, ciano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$ o RS_2 , en el que cada uno de R_a , R_b y R_c , independientemente es H o RS_3 , A^- es un anión farmacéuticamente aceptable, cada uno de RS_2 y RS_3 , independientemente, es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, o R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros que tiene o 1 heteroátomo adicional, y cada uno de RS_2 , RS_3 y el anillo heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros formado por R_a y R_b es opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, en el cual Q_3 es un enlace o enlazador alquilo C_1-C_3 cada uno opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_3 se selecciona del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, OR_d , $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$ y $-C(O)NR_dR_e$, siendo cada uno de R_d y R_e independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o $-Q_3-T_3$ es oxo; o cualquiera de los dos vecinos $-Q_2-T_2$, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, $COOH$, $C(O)O$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

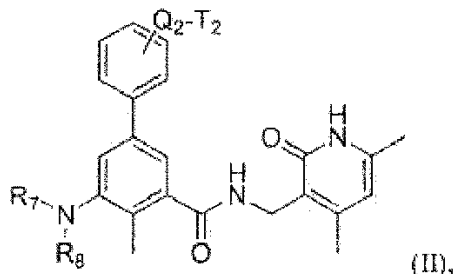
35 R_7 es $-Q_4-T_4$, en el cual Q_4 es un enlace, enlazador alquilo C_1-C_4 o enlazador alquenoilo C_2-C_4 , cada enlazador opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 , y T_4 es H, halo, ciano, NR_fR_g , $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$, o RS_4 , en el que cada uno de R_f y R_g , independientemente es H o RS_5 , cada uno de RS_4 y RS_5 , independientemente es alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y cada uno de RS_4 y RS_5 está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_5-T_5$, donde Q_5 es un enlace, $C(O)$, $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, o enlazador de alquilo C_1-C_3 , R_k es H o alquilo C_1-C_6 , y T_5 es H, halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o $S(O)_q R_q$ en el cual q es 0, 1, o 2 y R_q es alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y T_5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, ciano, alcoxilo C_1-C_6 , amino, mono-alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros y heteroarilo de 5 o 6 miembros excepto cuando T_5 es H, halo, hidroxilo o ciano; o $-Q_5-T_5$ es oxo;

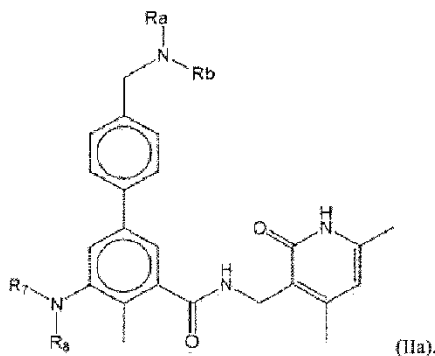
cada uno de R_8 , R_{11} , R_{12} y R_{13} , independientemente, es H, halo, hidroxilo, $COOH$, ciano, RS_6 , OR_{S6} o $COOR_{S6}$, en el cual RS_6 es alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 12 miembros, amino, mono-alquilamino C_1-C_6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

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

2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



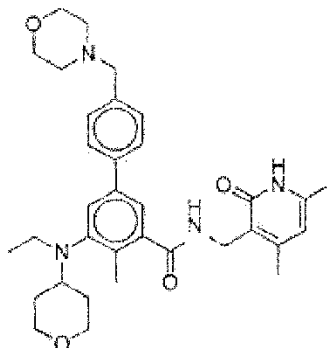
en la que Q_2 es un enlace o enlazador metilo, T_2 es H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, o $-S(O)_2NR_aR_b$, R_7 es piperidinilo, tetrahidropirano, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno $-Q_5-T_5$ y R_8 es etilo, preferiblemente el compuesto es de Fórmula (IIa):



3. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que (i) cada uno de R_a y R_b , independientemente es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, (ii) uno de R_a y R_b es H, o (iii) R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene o 1 heteroátomo adicional al átomo de N y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, preferiblemente R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, triazolidínilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo,

piperazinilo o morfolinilo, y el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más $-Q_3-T_3$, y más preferiblemente R_a y R_b , junto con el átomo de N al que están unidos, forman morfolinilo.

4. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el trastorno de proliferación celular es un cáncer seleccionado de linfoma folicular y linfoma difuso de células B grandes del subtipo similar a células B del centro germinal.

10 6. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el trastorno de proliferación celular es

- (a) un trastorno de proliferación celular del pulmón,
- (b) un trastorno de proliferación celular del colon,
- (c) un trastorno de proliferación celular del páncreas,
- (d) un trastorno de proliferación celular de la próstata,

15 (e) un trastorno de proliferación celular de la piel,
 (f) un trastorno de proliferación celular del ovario, o
 (g) un trastorno de proliferación celular de la mama.

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como medicamento en combinación con un segundo agente terapéutico.

20 8. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

9. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de proliferación celular.

10. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el trastorno de proliferación celular es

- (a) un trastorno de proliferación celular del pulmón,
- 25 (b) un trastorno de proliferación celular del colon,
- (c) un trastorno de proliferación celular del páncreas,
- (d) un trastorno de proliferación celular de la próstata,
- (e) un trastorno de proliferación celular de la piel,
- (f) un trastorno de proliferación celular del ovario,
- 30 (g) un trastorno de proliferación celular de la mama, o
 (h) un trastorno de proliferación celular del sistema hematológico.

11. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que el compuesto se administra en combinación con un segundo agente quimioterapéutico.

12. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el segundo agente quimioterapéutico se selecciona entre agentes quimioterapéuticos generales, antineoplásicos y antiproliferativos.
13. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el segundo agente quimioterapéutico se selecciona de altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoid); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileucina diftotox (Ontak); porfímero (Photofrin); aldesleucina (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido de arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (Tegafur 1M 5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina 0.4 M - oxonato de potasio 1 M) y lovastatina.
14. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que el compuesto se administra en una terapia combinatoria con una combinación de quimioterapia estándar.
15. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la combinación de quimioterapia estándar se selecciona entre CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracil), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracil), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), cisplatino (CDDP), carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat de potasio en una relación molar de 1:0.4:1), Camptotecina-11 (CPT-11, Irinotecan o Camptosar™), CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovina y prednisona o prednisolona), R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, oncovin, prednisona o prednisolona) y CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

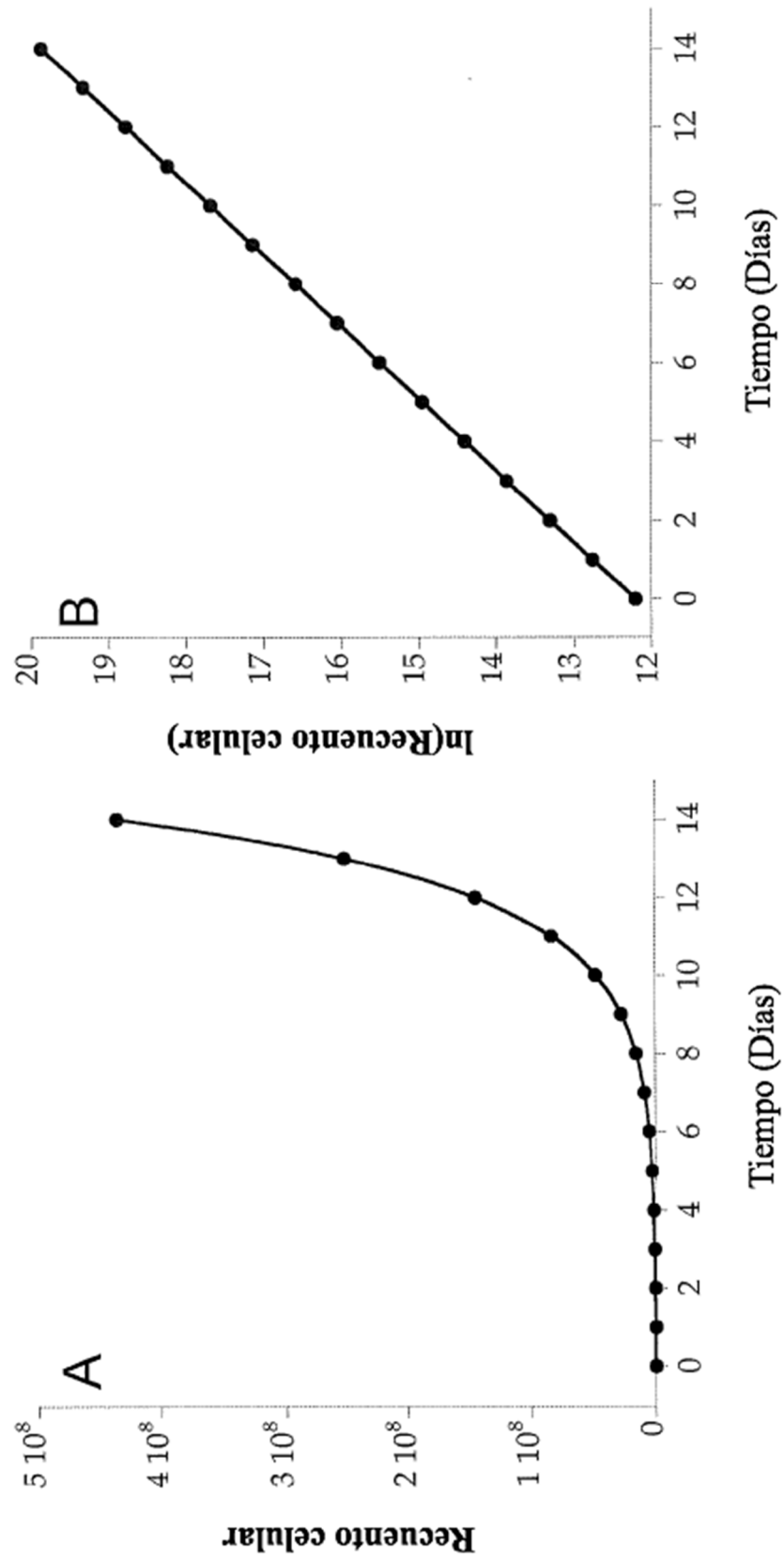


Figura 1

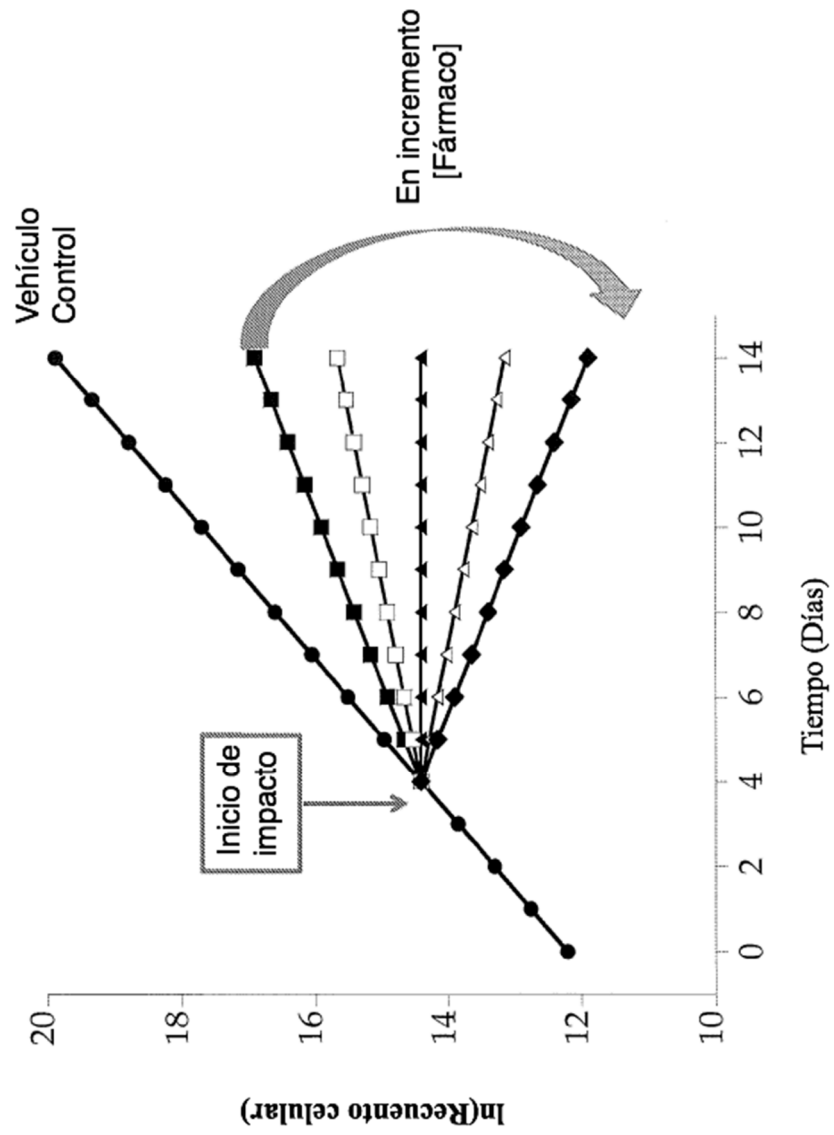


Figura 2

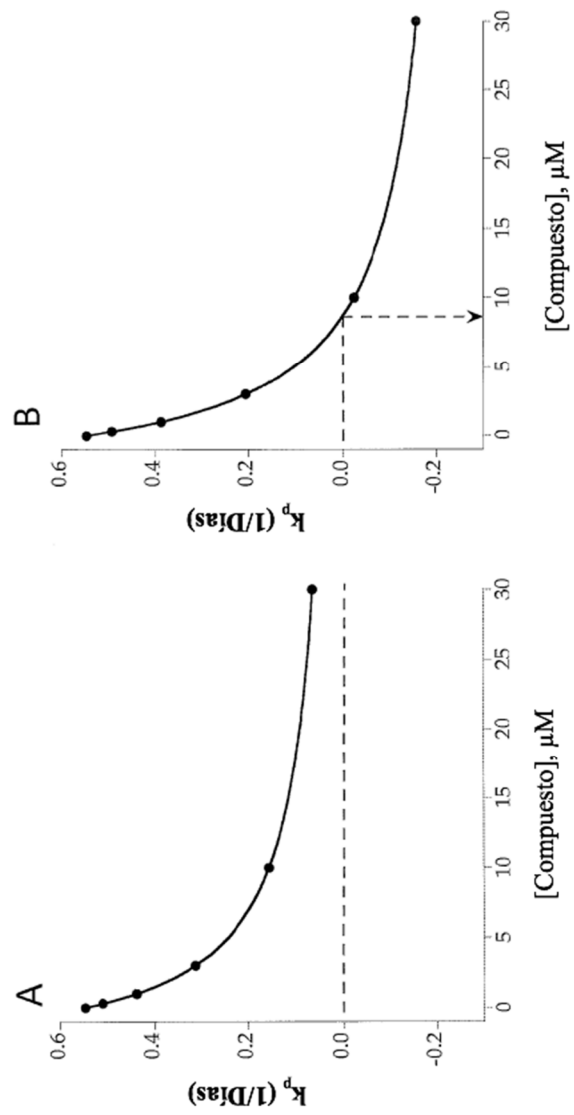


Figura 3

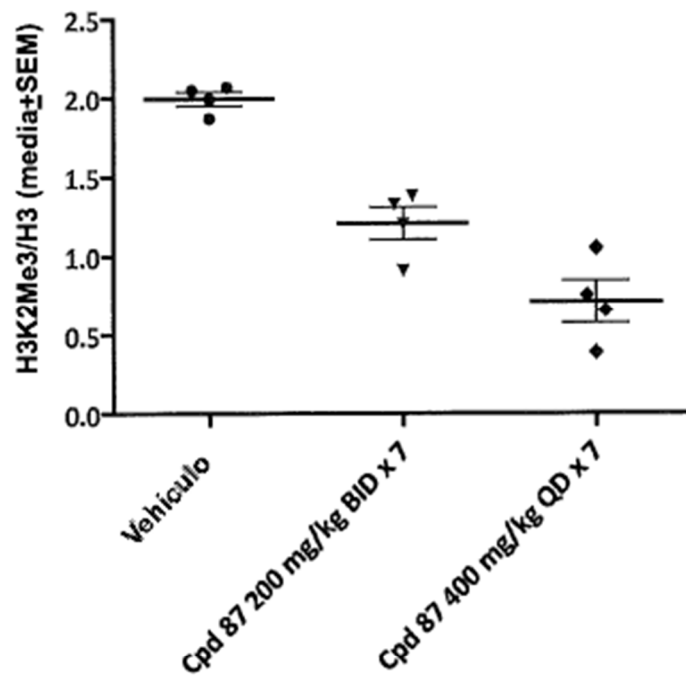


Figura 4

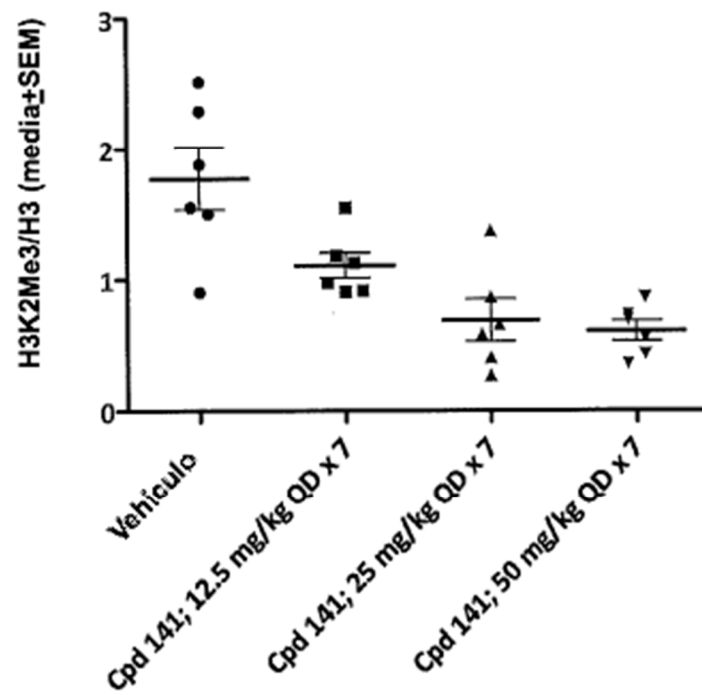


Figura 5

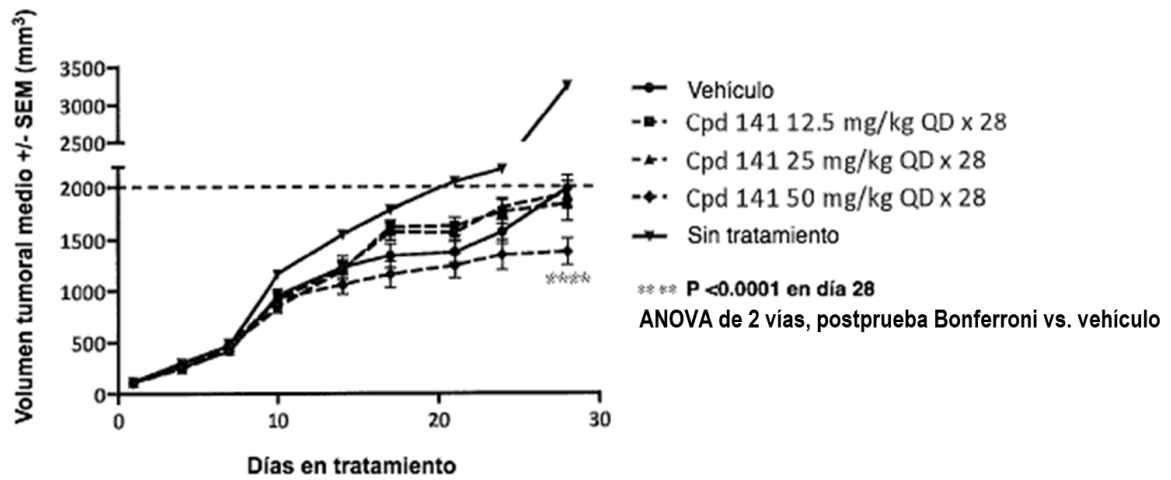


Figura 6

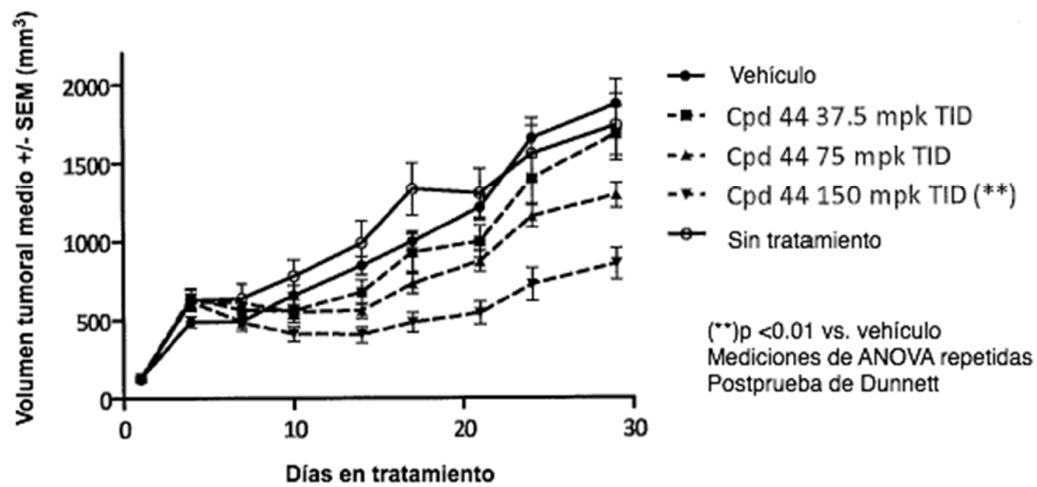


Figura 7

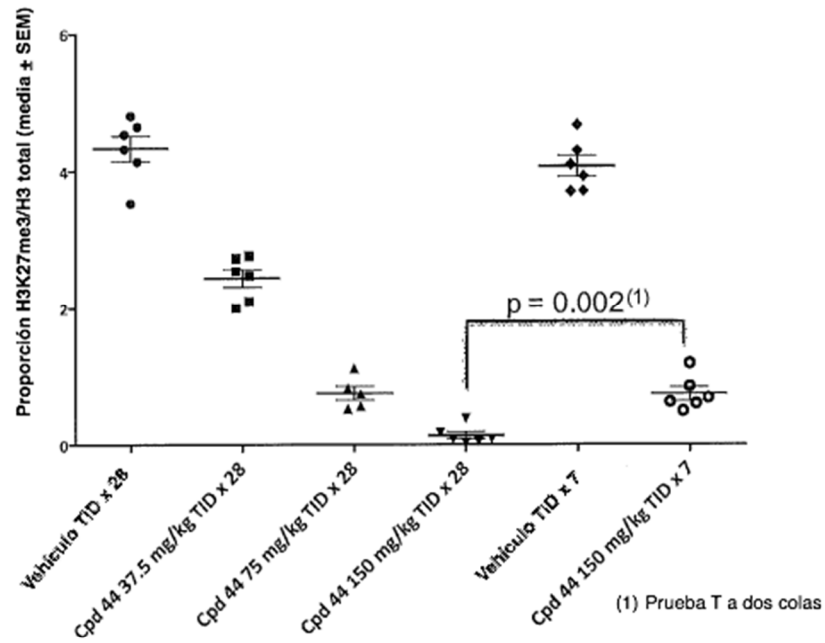


Figura 8

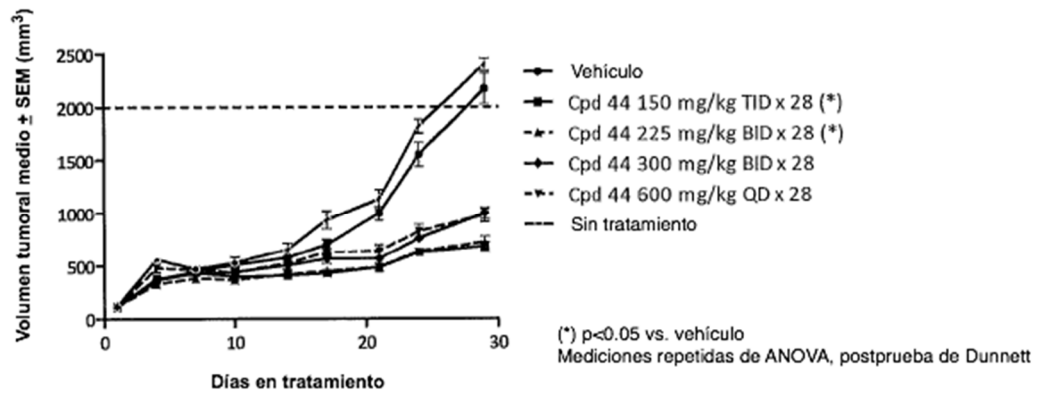


Figura 9

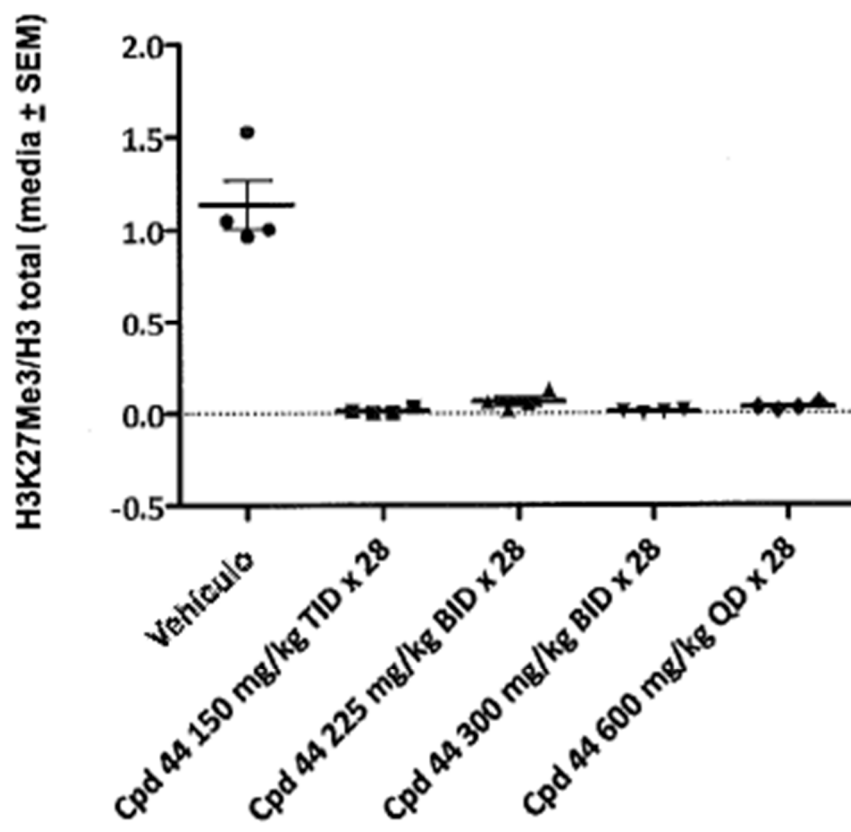


Figura 10

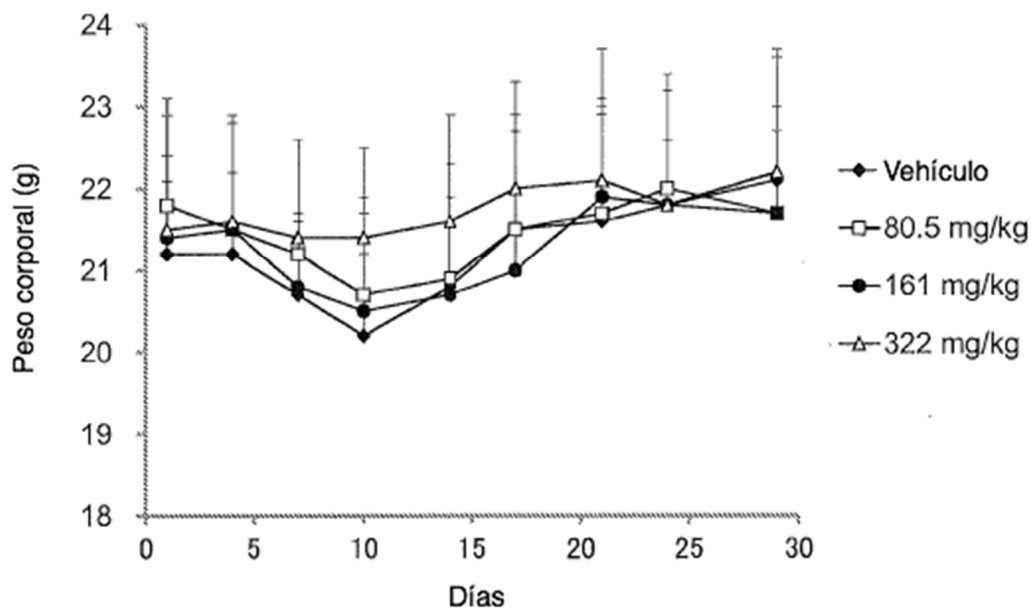


Figura 11

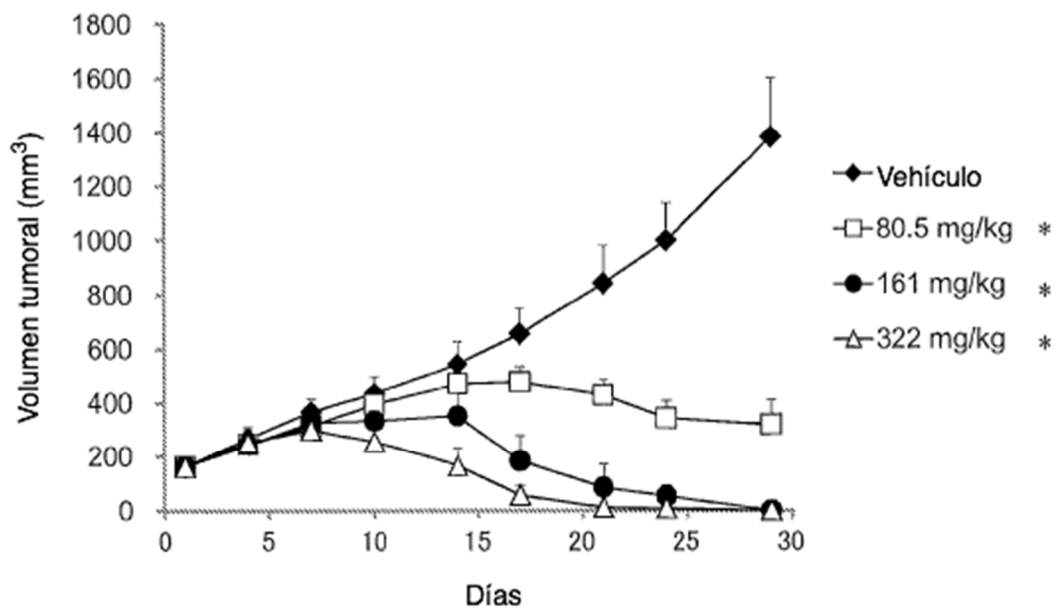


Figura 12