

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 149**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	C07D 231/12	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
A61K 31/451	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/50	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2019 PCT/US2019/018158**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2019 WO19161162**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2019 E 19709182 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3752497**

54 Título: **Inhibidores de HAT p300/CBP**

30 Prioridad:

16.02.2018 US 201862631596 P
12.11.2018 US 201862758885 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2024

73 Titular/es:

CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
470 Atlantic Avenue, Suite 1401
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

WILSON, JONATHAN, E.;
BRUCELLE, FRANCOIS y
LEVELL, JULIAN, R.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 989 149 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

Inhibidores de HAT p300/CBP

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad de una solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/631.596, presentada el 16 de febrero de 2018, y de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/758.885, presentada el 12 de noviembre de 2018.

10 **ANTECEDENTES**

La cromatina es una compleja combinación de ADN y proteína que forma los cromosomas. Se encuentra en el interior de los núcleos de las células eucariotas y se divide entre formas de heterocromatina (condensada) y eucromatina (extendida). Los principales componentes de la cromatina son ADN y proteínas. Las histonas son los principales componentes proteínicos de la cromatina que actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN. Las funciones de la cromatina son encapsidar el ADN en un volumen más pequeño para ajustarlo en la célula, reforzar el ADN para permitir la mitosis y la meiosis, y servir de mecanismo para controlar la expresión y replicación de ADN. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales a las proteínas histona, en particular las histonas H3 y H4, y lo más comúnmente dentro de las "colas de histona" que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Las colas de histona tienden a estar libres para la interacción proteína-proteína y también son la porción de la histona más propensa a la modificación postraducciona (Goll y Bestor, 2002, *Genes Dev.* 16:1739-1742; Grant, 2001, *Genome Biol.* 2:). Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas que ponen las marcas sobre los residuos específicos dentro de la cola de histona, formando así un código epigenético, que luego es interpretado por la célula para permitir la regulación específica de genes de la estructura de cromatina y así la transcripción.

El compuesto N-[1,1'-bifenil]-2-il-2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-propanamida y la sal del mismo se identificó en la base de datos química "*SciFinder*" con los números de registro 1008677-34-6 y 1219357-81-9; 2-[(2-fenilpropil)amino]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-propanamida con el número de registro 1825309-73-6.

La modificación covalente de histonas es un mecanismo de control fundamental de la expresión génica, y uno de los principales mecanismos epigenéticos en juego en las células eucariotas (Kouzarides, *Cell*, 128, 693-705 (2007)). Debido a que distintos estados transcripcionales definen procesos celulares fundamentales, tales como la especificación del tipo de célula, el compromiso del linaje, la activación celular y la muerte celular, su regulación aberrante está en el centro de una variedad de enfermedades (Medzhitov et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 9, 692-703 (2009); Portela et al., *Nat Biotech.*, 28, 1057-1068 (2010)). Distintas clases de enzimas, concretamente las histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC), acetilan o desacetilan restos de lisina de histona específica (Struhl K., *Genes Dev.*, 1998, 12, 5, 599-606).

Las histona acetiltransferasas (HAT) catalizan la acetilación (transferencia de un grupo acetilo) en un grupo ε-amino de una cadena lateral de lisina diana dentro de una histona de sustrato, y las histona desacetilasas (HDAC) catalizan la retirada de grupos acetilo de restos de lisina. Posteriormente, se mostró que las histonas centrales acetiladas se asociaban preferentemente con cromatina transcripcionalmente activa. Véanse *Nucleic Acids Res.* 5:1863-1876 (1978); *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75:2239-2243 (1978); y *EMBO J.* 7:1395-1402 (1988). Las HAT se clasifican en cuatro familias principales basándose en la homología primaria de secuencias, características estructurales compartidas y funciones funcionales: Gcn5/PCAF (proteína 5 no reprimida de control general y factor asociado a p300 y CBP); MYST (llamada así por los miembros fundadores MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 y Tip60); p300/CBP (proteína de 300 kDa y la proteína de unión a CREB); y Rtt109 (regulador de la producción de genes de transposición 109 Tyl).

Los parálogos p300 y CBP (proteína de unión a CREB) fueron identificados originalmente como componentes de unión de la proteína de la región temprana de adenovirus 1A (E1A) (Yee y Branton, 1985, *Virology* 147:142-153; Harlow et al., 1986, *Mol. Cell Biol.* 6:1579-1589), y las proteínas de unión al potenciador regulado por cAMP (CRE) (Chrivia et al., 1993, *Nature* 365:855-859), respectivamente. Los dominios de HAT p300 y CBP tienen >90 % de identidad de secuencia y están conservados en metazoarios con muchas funciones que se solapan. Además del dominio de HAT, p300/CBP contiene otros dominios de interacción de proteína que incluyen tres dominios ricos en cisteína-histidina (CH1, CH2 y CH3), un dominio KIX, un bromodominio y un dominio de la interacción de coactivadores de receptores esteroideos (SID, también el dominio de interacción SRC-1) (Arany et al., *Cell.* 1994 Jun 17;77(6):799-800) Se descubrió que p300/CBP tenía actividad intrínseca de HAT (Ogryzko et al., 1996, *Cell* 87:953-959; Bannister y Kouzarides, 1996, *Nature* 384:641-643). Además de acetilar múltiples lisinas en las cuatro histonas centrales (H2A, H2B, H3 y H4), se ha mostrado que p300/CBP tiene actividad de acetiltransferasa hacia > 70 sustratos (Wang et al., 2008, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 18:741-747), que incluye, por ejemplo, p53 (Gu et al., 1997, *Cell* 90:595-606), MyoD (Poleskaya et al., 2000, *J. Biol. Chem.* 275:34359-64), STAT3 (Yuan et al., 2005, *Science* 307:269-73) y NFκβ (Chen et al., 2002, *EMBO J.* 21:6539-48). Estas dos acetiltransferasas son responsables de la mayor parte de la acetilación de la lisina 18 de la histona H3 (H3K18ac) y H3K27ac, modificaciones asociadas a promotores y potenciadores activos (Horwitz et al. 2008, *Science*; 321(5892):1084-1085; Jin et al. 2011, *EMBO J.* 30(2):249-62).

Además de actuar como una acetiltransferasa, p300 también actúa como un almacén para factores de transcripción o un puente para conectar los factores de transcripción y la maquinaria transcripcional basal para activar la transcripción (Chan y Thangue, 2001, *J. Cell Sci.* 114:2363-2373; Chen y Li, 2011, *Epigenetics* 6:957-961). Las proteínas p300/CBP participan en muchos procesos celulares, que incluyen el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular (revisado en Chan y Thangue, 2001, *J. Cell Sci.* 114:2363-2373). Se han observado mutaciones en p300/CBP en varias enfermedades humanas, particularmente el cáncer, con frecuencias de hasta el 30 %. Una mayor frecuencia de estas mutaciones ocurre dentro del dominio HAT, lo que indica una presión selectiva para alterar esta actividad en cánceres. Estas mutaciones son principalmente mono-alélicas, con pérdida de heterocigosidad del segundo alelo, de acuerdo con la hipótesis de Knudson de un gen supresor de tumores clásico. Véanse *Nature* 376, 348-351, 1995; *Oncogene* 12, 1565-1569, 1996; y *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 8732-8737, 1997. Las mutaciones heterocigóticas en *CBP* fueron descritas por primera vez en RTS, una enfermedad autosómica-dominante, caracterizada por retraso mental, anomalías esqueléticas y una elevada incidencia de neoplasia (*Nature* 376, 348-351, 1995). Esto indica que se requiere un complemento completo de dosis de gen *CBP* para el desarrollo normal. Los genes p300/CBP también participan en diversas translocaciones cromosómicas, particularmente en tumores malignos hematológicos y posiblemente contribuyen a un crecimiento aberrante mediante el aumento de función (Kitabayashi et al. 2001, *Leukemia* 15: 89-94; Panagopoulos et al. 2001, *Hum Mol Genet* 10: 395-404).

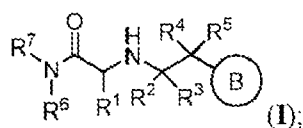
Se ha observado una alta expresión de p300, que se correlaciona con escasa supervivencia y fenotipos agresivos, en cáncer de próstata (Debes et al 2003; *Cancer Res.* 63: 7638-7640; Heemers et al., 2008, *Adv. Exp. Med. Biol.* 617:535-40; Isharwal et al., 2008, *Prostate* 68:1097-104), cáncer de hígado (Yokomizo et al., 2011, *Cancer Lett.* 310:140-147; Li et al., 2011, *J. Transl. Med.* 9:5), cáncer de mama (Fermento et al., 2010, *Exp. Mol. Pathol.* 88:256-64), carcinoma de esófago (Li et al., 2011, *Ann Thorac Surg.* 91: 1531-1538) y carcinoma de células escamosas cutáneas (Chen et al., 2014, *Br J Dermatol.* 172: 111-119). La inhibición de p300/CBP tiene potencial terapéutico en el cáncer (Iyer et al., 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:7386-7391; Stimson et al., 2005, *Mol. Cancer Ther.* 4:1521-1532; Zheng et al., 2004, *Methods Enzymol.* 376:188-199), enfermedad cardíaca (Davidson et al., 2005, *ChemBiochem.* 6:162-170); diabetes mellitus (Zhou et al., 2004, *Nat. Med.* 10:633-637) y VIH (Varier y Kundu, 2006, *Curr. Pharm. Des.* 12:1975-1993). p300/CBP también participa en la regulación de mediadores inflamatorios (Deng et al., 2004, *Blood*, documentos de patente WO 2016/044770 PCT/US2015/051028 103:2135-42; Tumer-Brannen et al., 2011, *J. Immunol.* 186:7127-7135). p300/CBP también se ha asociado a otras enfermedades, tales como fibrosis (Ghosh y Varga, 2007, *J. Cell. Physiol.* 213:663-671), síndrome metabólico (Bricambert et al., 2010, *J. Clin. Invest.* 120:4316-4331) y enfermedades neurodegenerativas progresivas, tales como enfermedad de Huntington (Cong et al., 2005, *Mol. Cell. Neurosci.* 30:12-23), enfermedad de Kennedy (Lieberman et al., 2002, *Hum. Mol. Genet.* 11:1967-76) y enfermedad de Alzheimer (Francis et al., 2007, *Neurosci. Lett.* 413:137-140).

El documento de patente WO 03/064397 A1 se refiere a inhibidores de AKT, PKA, PDK1, p70S6K y ROCK cinasas y a sus usos útiles para tratar enfermedades, tales como el cáncer. El documento de patente WO 2017/205536 se refiere a compuestos útiles como inhibidores de CBP y/o EP300. El documento de patente WO 2015/054642 se refiere al uso de inhibidores de bromodominio de CBP/EP300 para el tratamiento del cáncer.

La asociación de la actividad de p300/CBP en la patogénesis de la enfermedad indica una posible utilidad de p300/CBP como diana terapéutica. Sin embargo, la identificación de potentes inhibidores de histona acetiltransferasa específica ha sido un reto (Cole, 2008, *Nat. Chem. Biol.* 4:590-97). Los inhibidores de HAT p300 derivados de compuestos naturales tienen una potencia moderada, pero carecen de especificidad (Dekker y Haisma, 2009, *Dmg Disc. Today* 14:942-8). Lys-CoA, convertido en una forma permeable a las células con una unión de péptido Tat, es más selectivo, pero tiene uso limitado en estudios farmacológicos debido a su complejidad. Recientemente, se identificó un inhibidor C646 selectivo de p300 usando la estructura Lys-CoA/p300 HAT en un enfoque de cribado de ligandos virtual (Bowers et al., 2010, *Chemistry & Biology* 17:471-482). Aunque se ha progresado en este campo, sigue existiendo una necesidad en la técnica de inhibidores de HAT mejorados.

SUMARIO

En el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la fórmula I:

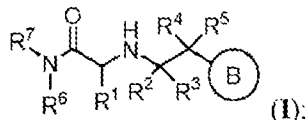


y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en el presente documento. Los compuestos y composiciones desvelados modulan las histona acetiltransferasas (véase, por ejemplo, la **Tabla 8**), y son útiles en una variedad de aplicaciones terapéuticas tales como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Descripción general de compuestos

También se proporciona un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

el anillo B es arilo, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de que se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de R^b;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo seleccionado de R^f, y en donde dicho arilo y heteroarilo para R⁷ también pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a; o R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente con el nitrógeno anillo al que están unidos forman un heterociclilo bicíclico condensado opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^c, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-SOR^d, -alquil C₁₋₆-(O)₂R^d, -alquil C₁₋₆-SON(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-SO₂N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-heterociclilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆-arilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo solo y a propósito de -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo y -alquil C₁₋₆-heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de R^c;

cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados de halógeno, -C(O)OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ y arilo C₆₋₁₀;

cada uno de R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, -O-alquil C₁₋₄-arilo, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆-heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo solo y a propósito de -O-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo y -alquil C₁₋₆-heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆-N(R^d)₂, -C(O)R^d y -alquil C₁₋₆-OR^d;

cada R^d es independientemente halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y

cada R^f es independientemente cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo;

siempre que el compuesto no sea N-[1,1'-bifenil]-2-il-2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-propanamida, o 2-[[2-fenilpropil]amino]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-propanamida, o una sal de las mismas.

2. Definiciones

Cuando se utiliza en conexión para describir un grupo químico que puede tener múltiples puntos de fijación, un guion (-) designa el punto de fijación de ese grupo a la variable a la que está definido. Por ejemplo, -N(R^d)₂ y -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d significan que el punto de unión para este grupo ocurre en el átomo de nitrógeno.

Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a un átomo seleccionado de flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) y yodo (yodo, -I).

- 5 El término "alquilo", cuando se usa solo o como parte de un resto más grande, tal como "haloalquilo", "alquil heterociclilo C₅₋₁₀" y similares, significa un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal saturada saturado o ramificado. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo normalmente tiene 1-6 átomos de carbono, es decir, alquilo (C₁-C₆).
- "Alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno, representado por -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi (C₁-C₄)" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.
- 10 El término "haloalquilo" incluye grupos monohaloalquilo, polihaloalquilo y perhaloalquilo en los que los halógenos se seleccionan independientemente de entre flúor, cloro, bromo y yodo.
- "Haloalcoxi" es un grupo haloalquilo que está fijado a otro resto mediante un átomo de oxígeno tal como, p. ej., pero no limitado a -OCHCF₂ u -OCF₃.
- 15 El término "oxo" se refiere al dirradical =O.
- El término "arilo" se refiere a un sistema carbocíclico aromático de un solo anillo o de dos anillos condensados que contiene 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo, indanilo, tetrahidronaftaleno y naftilo.
- 20 El término "carbociclilo" significa un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico (por ejemplo, un anillo con puentes o espirobicíclico), policíclico (por ejemplo, tricíclico), o condensados, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero donde no hay anillo aromático. Cicloalquilo es un carbociclo completamente saturado. Grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Grupos cicloalquilo bicíclicos puenteados incluyen, sin limitación, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[1.1.1]pentano y similares. Grupos cicloalquilo espirobicíclicos incluyen, p. ej., espiro[3,6]decano, espiro[4,5]decano y similares. Anillos de cicloalquilo condensados incluyen, p. ej., decahidronaftaleno, octahidropentaleno y similares. Se entenderá que cuando se especifica, sustituyentes opcionales en un carbociclilo (por ejemplo, en el caso de un cicloalquilo opcionalmente sustituido)
- 25 pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e, incluyen, por ejemplo, la posición en la que el grupo carbociclilo está unido.
- 30 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un radical aromático de 5 a 12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bi-cíclico. Heteroarilo monocíclico incluye, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, etc. Los heteroarilos bi-cíclicos incluyen grupos en los que un anillo de heteroarilo monocíclico está condensado con uno o más anillos de arilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Se entenderá que cuando se especifica, sustituyentes opcionales en un grupo heteroarilo pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e, incluyen, por ejemplo, la posición en la que el heteroarilo está unido.
- 35 El término "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 12 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Puede ser monocíclico, bicíclico (por ejemplo, un anillo con puentes, condensado o espiro bicíclico), o tricíclico. Un anillo heterociclilo puede estar fijado a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados de este tipo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, terahidropiranilo, pirrolidinilo, piridinonilo, pirrolidonilo, piperidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, oxetanilo, azetidínilo y tetrahidropirimidinilo. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heterociclilo" también incluye, p. ej., radicales heterocíclicos insaturados condensados a otro radical heterocíclico insaturado o anillo arilo o heteroarilo, tales como, por ejemplo, tetrahidronaftiridina, indolinona, dihidropirrolotriazol, imidazopirimidina, quinolinona, dioxaspirodecano. Se entenderá que cuando se especifique, sustituyentes opcionales en un grupo heterociclilo pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e, incluyen, por ejemplo, la posición en la que está unido el heterociclilo (por ejemplo, en el caso de un heterociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido que se sustituye opcionalmente).
- 45 El término "espiro" se refiere a dos anillos que comparten un átomo del anillo (p. ej., carbono).
- 60 El término "condensado" se refiere a dos anillos que comparten dos átomos del anillo adyacentes entre sí.
- El término "con puentes" se refiere a dos anillos que comparten tres átomos de anillo entre sí.
- 65 Los compuestos divulgados existen en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian solo en sus disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes

especulares no son superponibles, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa de centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Diaestereómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, "R*" y "S*" indican las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en donde dichas mezclas no presentan actividad óptica, es decir, no giran el plano de luz polarizada.

Los compuestos del presente documento se pueden preparar como enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o resolverse a partir de una mezcla enantioméricamente enriquecida. Técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la sal de una base libre de cada isómero de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), la formación de la sal de la forma de ácido de cada enantiómero de un par enantiomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), la formación de un éster o amida de cada uno de los enantiómeros de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral), o la resolución de una mezcla enantiomérica de un material de partida o un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos. Además, los compuestos se pueden preparar como enantiómeros individuales separando una mezcla racémica usando técnicas de cromatografía quiral convencional.

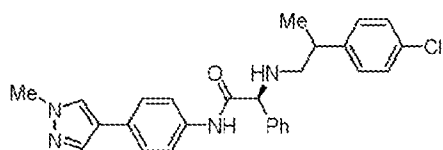
Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa por la estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro con respecto a todos los otros estereoisómeros. El porcentaje en peso puro con respecto a todos los otros estereoisómeros es la relación del peso de un estereoisómero con respecto al peso de los otros estereoisómeros. Cuando un único enantiómero se nombra o se representa por su estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación entre el peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa por estructura, y la estructura nombrada o representada engloba más de un estereoisómero (por ejemplo, como en un par diastereomérico), se debe entender que está incluido uno de los estereoisómeros englobados o cualquier mezcla de los estereoisómeros englobados. Se debe entender además que la pureza estereoisomérica del estereoisómero nombrado o representado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro con respecto a todos los otros estereoisómeros. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros englobada por el nombre o estructura por el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene un centro quiral, se debe entender que el nombre o estructura engloba un enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto, o mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por estructura sin indicar la estereoquímica y, por ejemplo, el compuesto tiene más de un centro quiral (por ejemplo, al menos dos centros quirales), se debe entender que el nombre o estructura engloba un estereoisómero libre de otros estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, o mezclas de estereoisómeros en las que uno o más estereoisómeros están enriquecidos con respecto al (a los) otro(s) estereoisómero(s). Por ejemplo, el nombre o estructura puede englobar un estereoisómero libre de otros diastereómeros, mezclas de estereoisómeros, o mezclas de estereoisómeros en las que uno o más diastereómeros están enriquecidos con respecto al (a los) otro(s) diastereómero(s).

A menos que se especifique lo contrario, cuando solo algunos de los centros estereoquímicos en un compuesto divulgado se representan o nombran por estructura, la configuración nombrada o representada se enriquece con respecto a las configuraciones restantes, por ejemplo, por un exceso molar de al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 %. Por ejemplo, la estructura:



significa que la configuración alrededor del carbono quiral donde la estereoquímica se representa está enriquecido estereoquímicamente como S (por ejemplo, por un exceso molar de al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 %).

variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I. En otra alternativa, R⁶ en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno; R⁷ se selecciona de fenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, pirimidin-5-ilo y quinolin-6-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo de R^f, y en donde dicho fenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, pirimidin-5-ilo y quinolin-6-ilo para R⁷ también pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a; o R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente con el nitrógeno anillo al que están unidos forman indolin-1-ilo o dihidroquinolin-1(2H)-ilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I.

En una cuarta realización, el anillo B en los compuestos de la fórmula I, II o III es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^b, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera realización.

En una quinta realización, R¹ en los compuestos de la fórmula I, II o III es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^c, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera o cuarta realización.

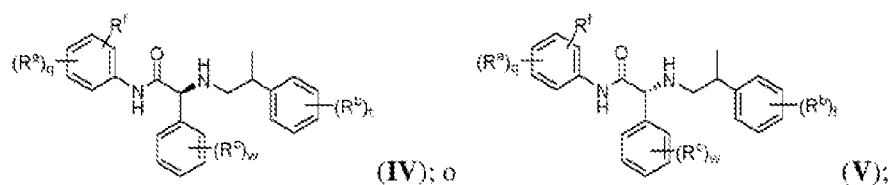
En una sexta realización, R³ en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta o quinta realización.

En una séptima realización, R⁵ en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta o sexta realización.

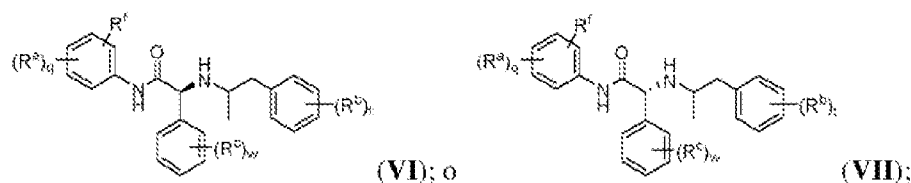
En una octava realización, R² en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización. Alternativamente, R² en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno o metilo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización. En otra alternativa, R en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización.

En una novena realización, R⁴ en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava realización. Alternativamente, R⁴ en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno, metilo o etilo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava realización. En otra alternativa, R⁴ en los compuestos de la fórmula I, II o III es hidrógeno, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima u octava realización.

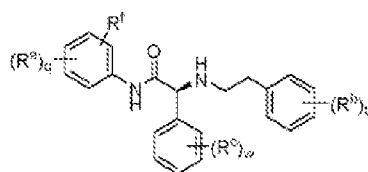
En una décima realización, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula IV o V:



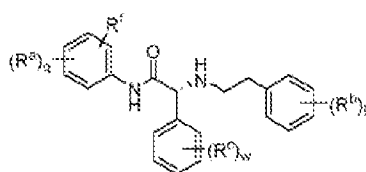
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. Alternativamente, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula VI o VII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. En otra alternativa, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula VIII o IX:



(VIII); o

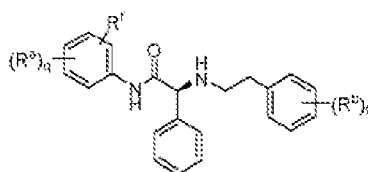


(IX);

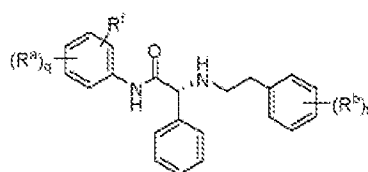
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima realización.

En una decimoprimerá realización, R^c, si está presente, en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII o IX es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización.

En una decimosegunda realización, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula X o XI:



(X); o



(XI);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima o undécima realización.

En una decimotercera realización, q en los compuestos de la fórmula IV, V, VI, VII, VIII o IX es 0 o 1, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima o duodécima realización.

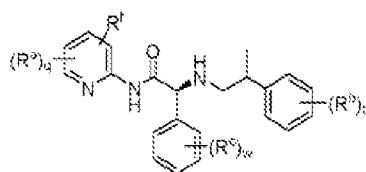
En una decimocuarta realización, R^a en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI es alcoxi C₁₋₄ o halógeno, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima o decimotercera realización.

En una decimoquinta realización, R^f en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI es heteroarilo o heterociclilo, cada uno de que se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, decimosegunda, decimotercera, o decimocuarta realización Alternativamente, R^f en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI es pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, decimosegunda, decimotercera o decimocuarta realización.

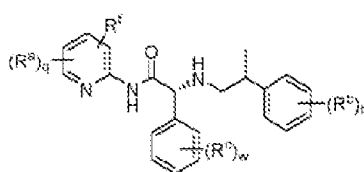
En una decimosexta realización, R^f en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI es pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de seleccionados de alquilo C₁₋₄ y -C(O)R^d, en donde R^d es alquilo C₁₋₄, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta realización.

En una decimoséptima realización, R^b en los compuestos de la fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y XI es halógeno, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta o decimosexta realización.

En una decimoctava realización, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula XII o XIII:

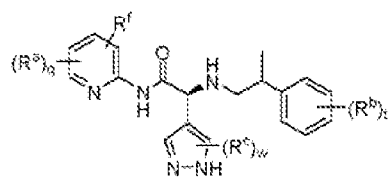


(XII); o

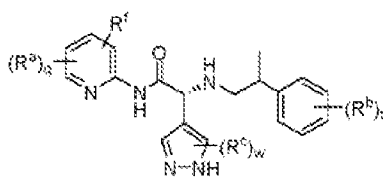


(XIII);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. Alternativamente, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula XIV o XV:

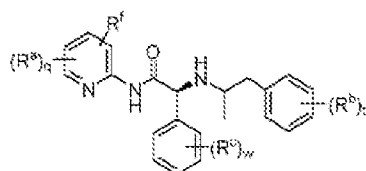


(XIV); o

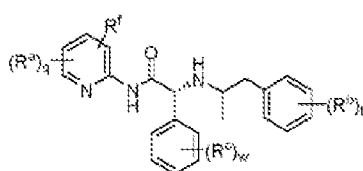


(XV);

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. En otra alternativa, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula XVI o XVII:

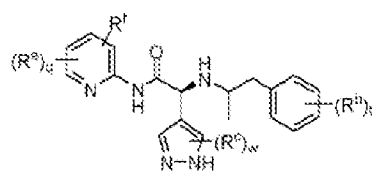


(XVI); o

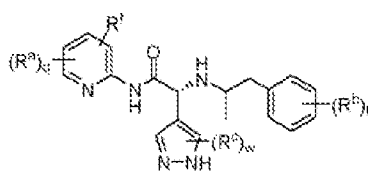


(XVII);

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. En otra alternativa, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula XVIII o XIX:

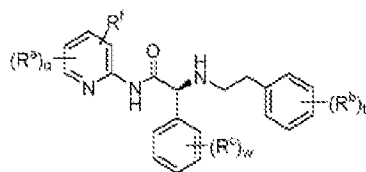


(XVIII); o

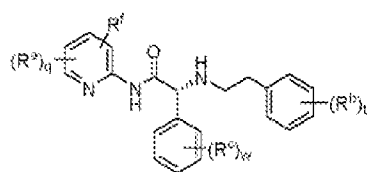


(XIX);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. En otra alternativa, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula XX o XXI:



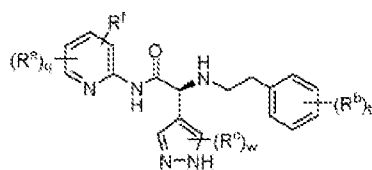
(XX); o



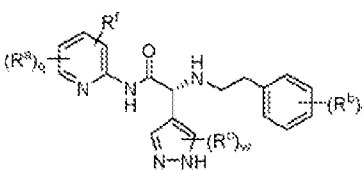
(XXI);

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización. En otra alternativa, el compuesto de la fórmula I es de la fórmula XXII o XXIII:

35



(XXII); o



(XXIII);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2, y en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena realización.

En una decimonovena realización, R^c, si está presente, en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es independientemente alquilo C₁₋₆, halógeno o CN, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o decimotercera realización. Alternativamente, R^c, si está presente, en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es alquilo C₁₋₄, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o decimotercera realización.

En una vigésima realización, w en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es 0 o 1, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera o decimonovena realización.

En una vigesimoprimera realización R^b en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es ciano, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena o vigésima realización.

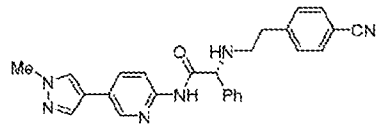
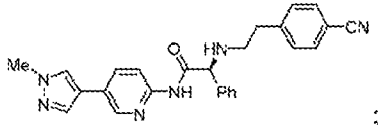
En una vigesimosegunda realización, t en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es 1, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera o vigesimosegunda realización.

En una vigesimotercera realización, q en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es 1, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera o vigesimosegunda realización.

En una vigesimocuarta realización, R^f en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es cicloalquilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de que se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda o vigesimotercera realización. Alternativamente, R^f en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es pirimidinilo, fenilo, ciclobutanilo, ciclopropilo, pirazolilo, imidazolilo, azetidino, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, triazolopirazinilo, triazolilo, imidazolidinilo, tiadiazolidinilo, morfolinilo, oxaazaspiroheptanilo, oxaazaspirooctanilo, dihidropiridinilo, oxadiazolilo, isoxazolilo o dihidropiridazinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda o vigesimotercera realización. En otra alternativa, R^f en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es pirimidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, azetidino, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, triazolopirazinilo, triazolilo, imidazolidinilo, tiadiazolidinilo, morfolinilo, oxaazaspiroheptanilo, oxaazaspirooctanilo, dihidropiridinilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, o dihidropiridazinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂ y -S(O)₂R^d, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, o vigesimotercera realización. En otra alternativa, R^f en los compuestos de la fórmula XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII y XXIII es pirazolilo o triazolilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(R^d)₂, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula I o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimotercera, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda o vigesimotercera realización.

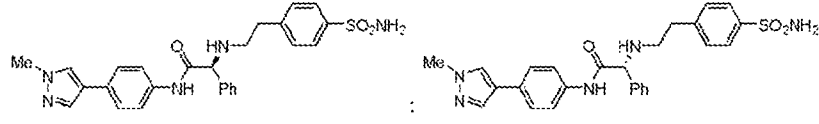
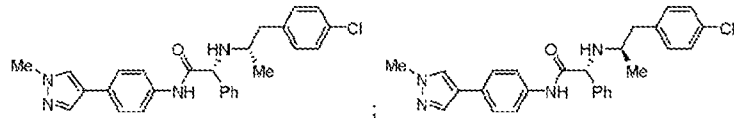
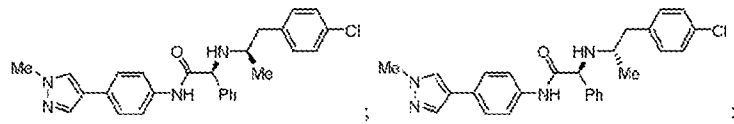
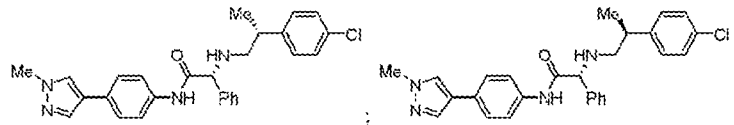
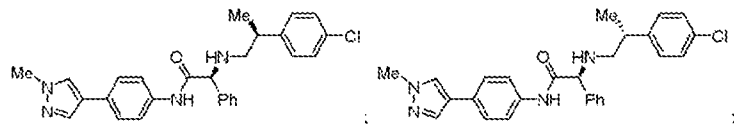
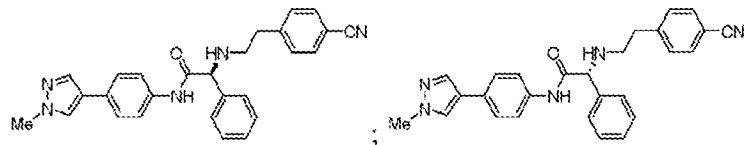
En una vigesimoquinta realización, R^d en los compuestos de la fórmula **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, **XVI**, **XVII**, **XVIII**, **XIX**, **XX**, **XXI**, **XXII** y **XXIII** es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula **I** o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera o vigesimocuarta realización. Alternativamente, R^d en los compuestos de la fórmula **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, **XVI**, **XVII**, **XVIII**, **XIX**, **XX**, **XXI**, **XXII** y **XXIII** es alquilo C₁₋₃, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula **I** o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera o vigesimocuarta realización.

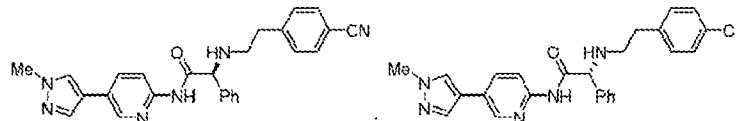
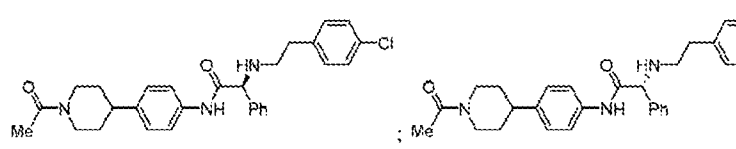
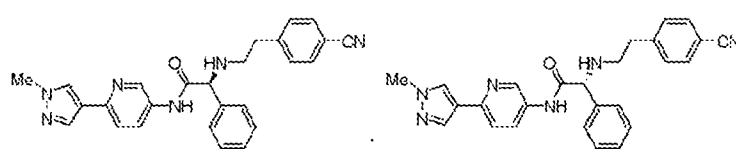
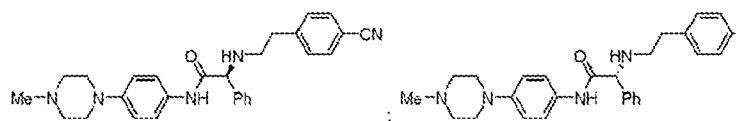
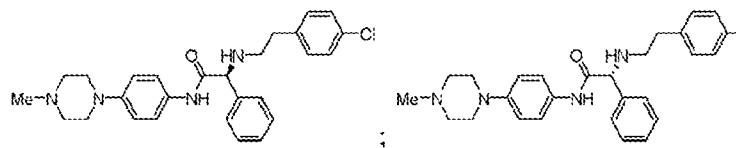
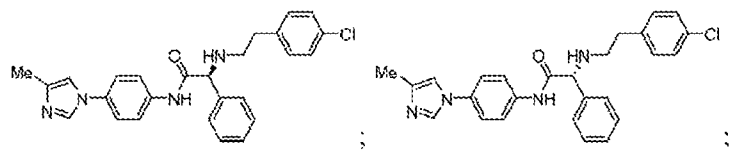
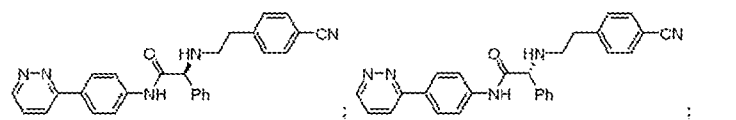
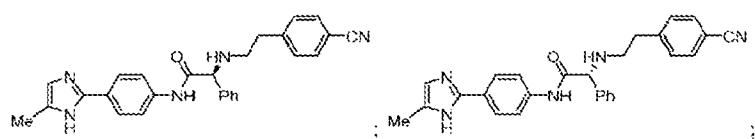
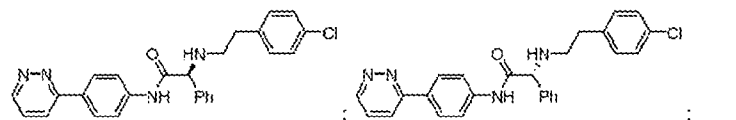
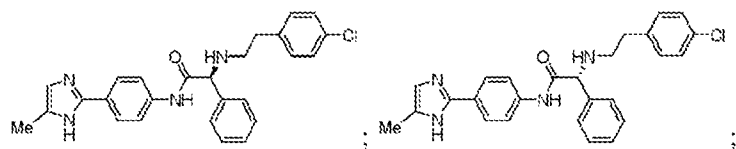
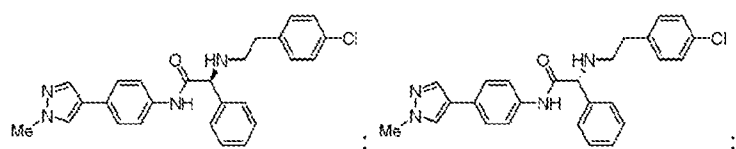
En una vigesimosexta realización, el compuesto de la fórmula **XX** o **XXI** excluye un compuesto que tiene la fórmula:

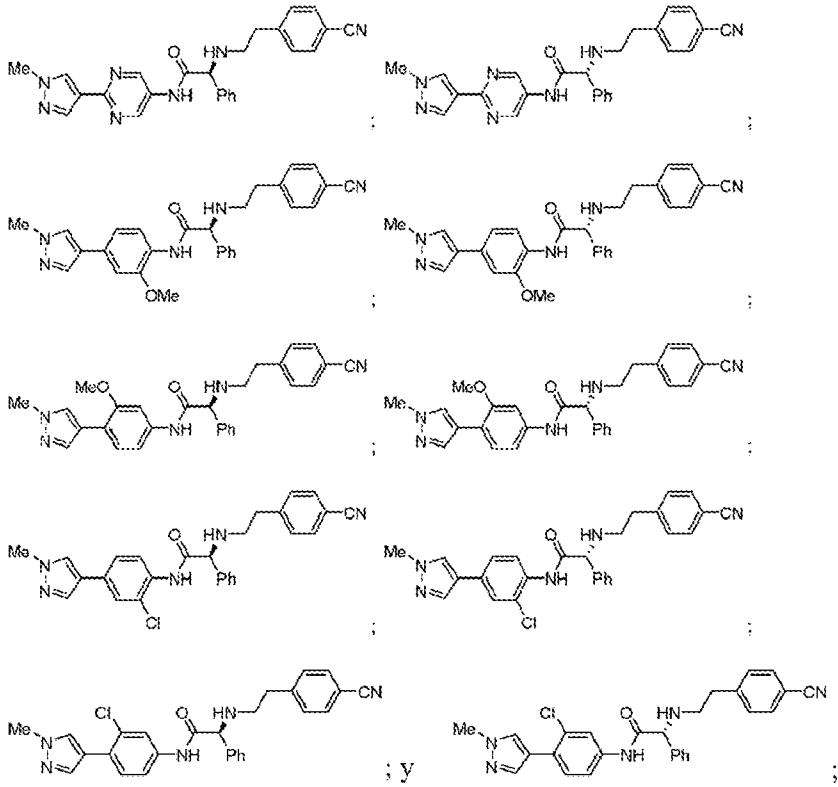


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las restantes variables son como se han descrito anteriormente para la fórmula **I** o la tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta o vigesimoquinta realización.

En una vigesimoséptima realización, el compuesto de la fórmula **I** se selecciona de la siguiente fórmula:

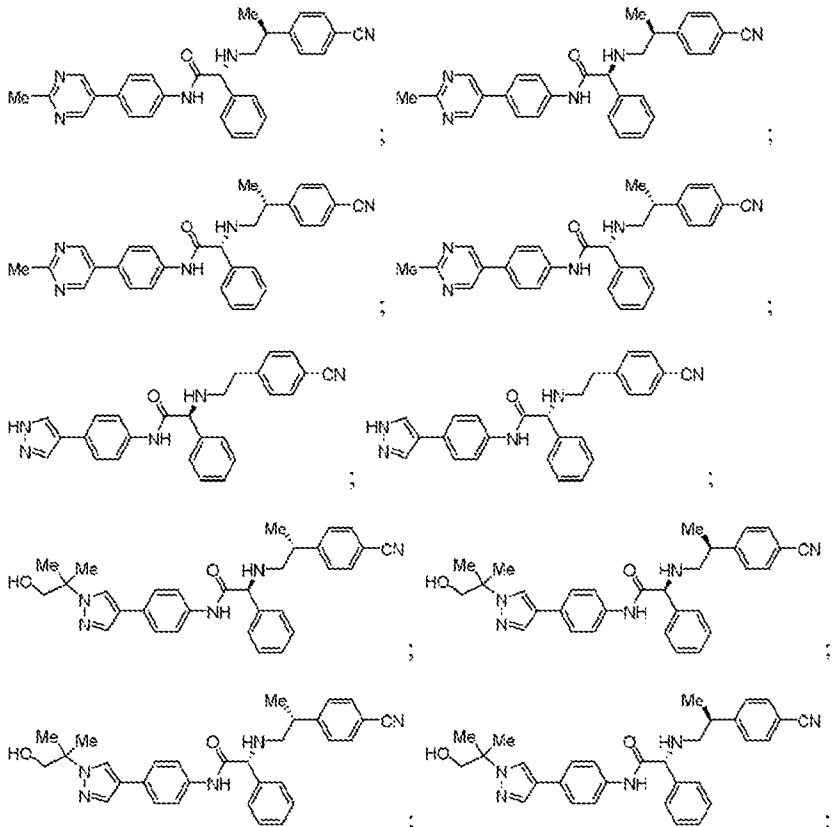


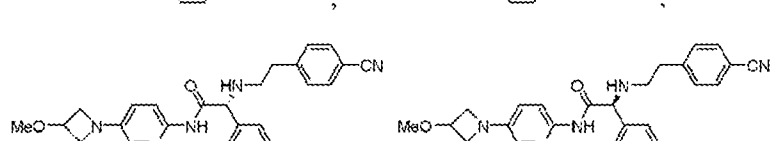
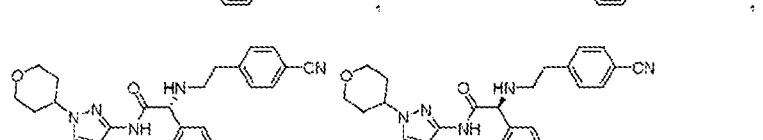
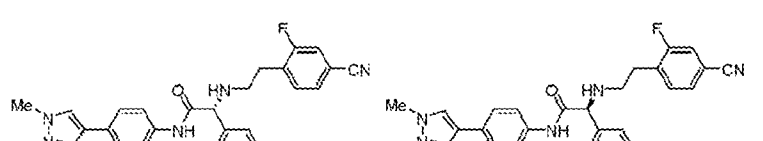
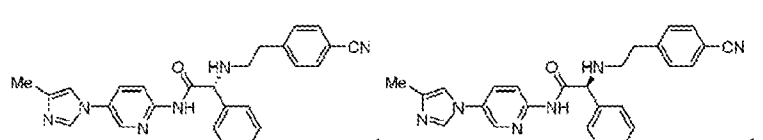
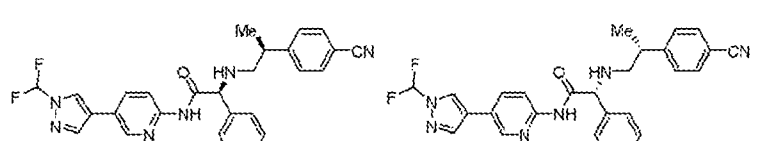
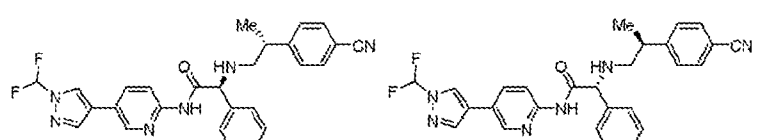
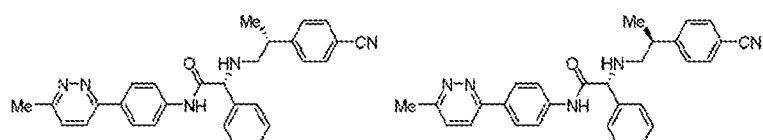
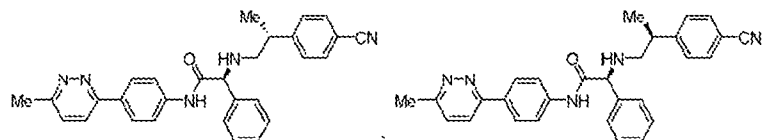
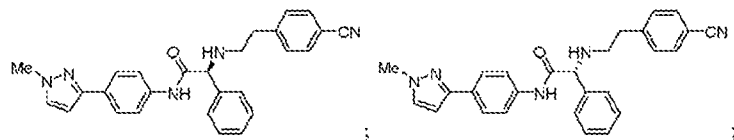
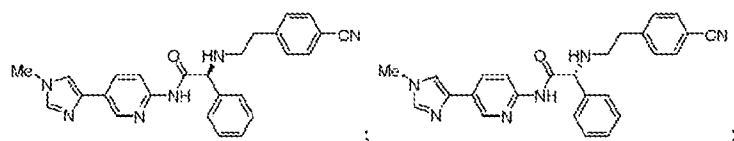




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los anteriores.

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



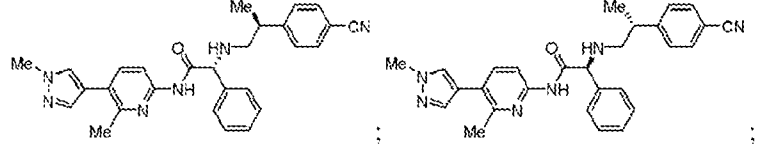
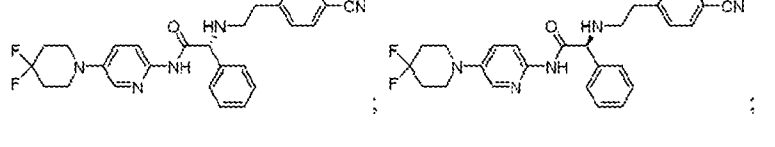
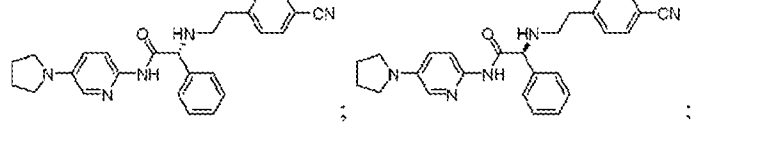
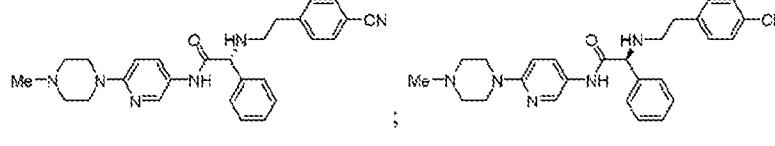
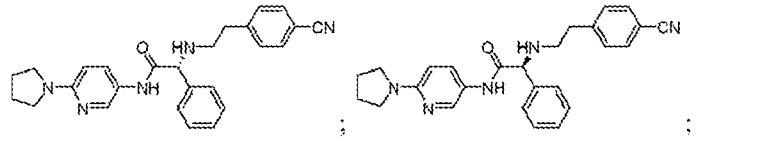
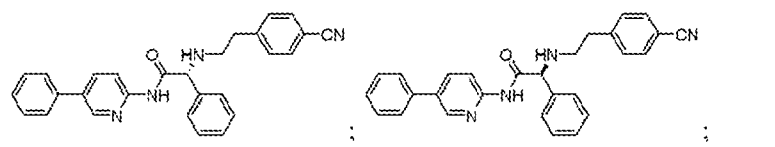
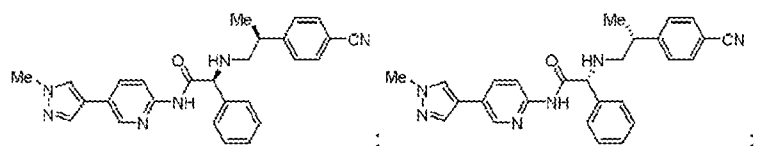
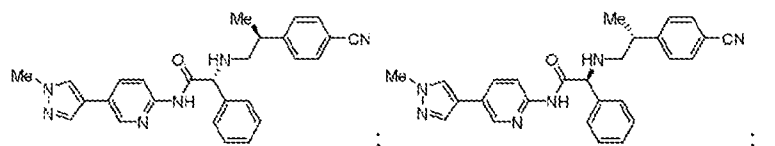
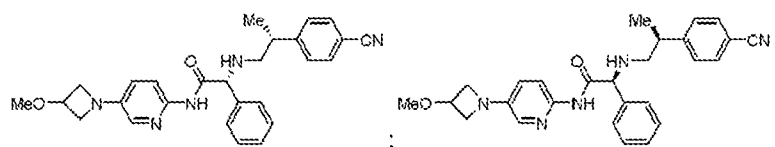
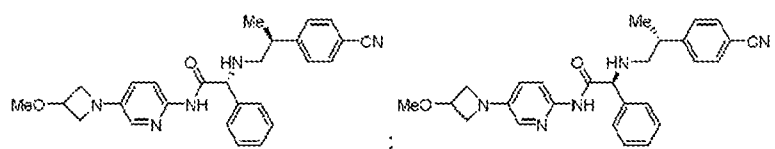


5

10

15

20

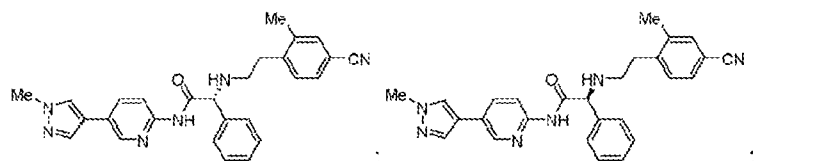
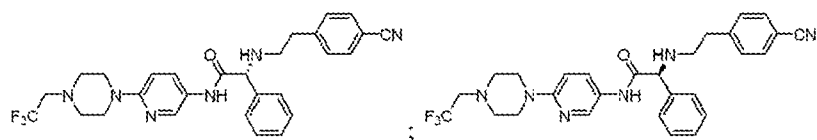
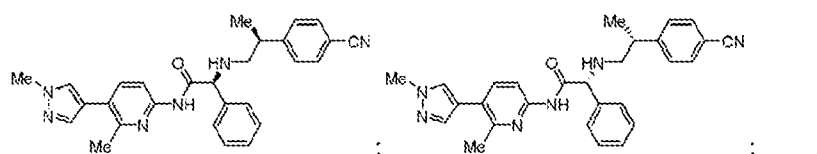


5

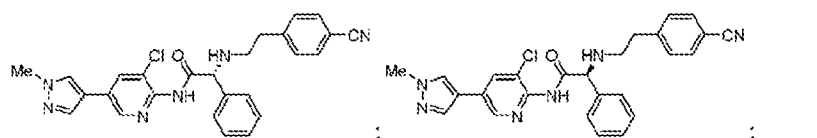
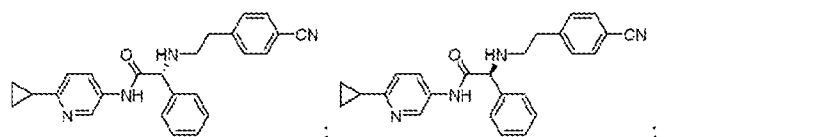
10

15

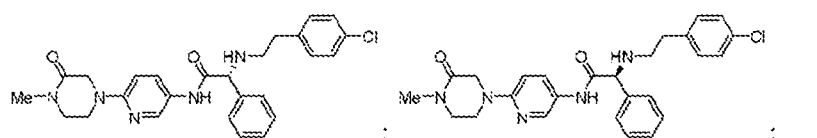
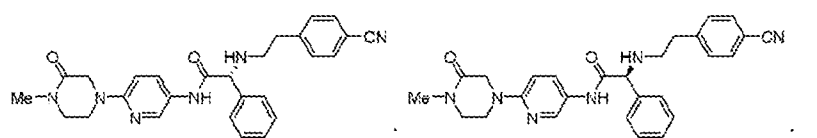
20



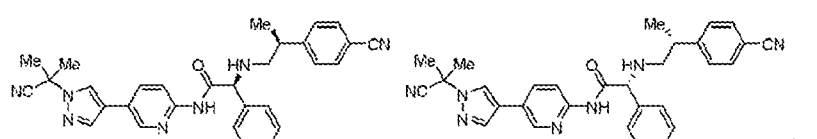
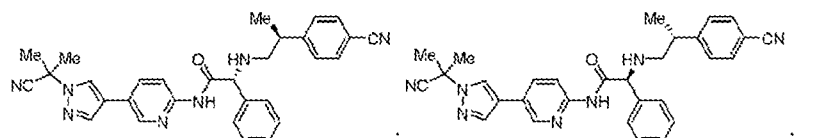
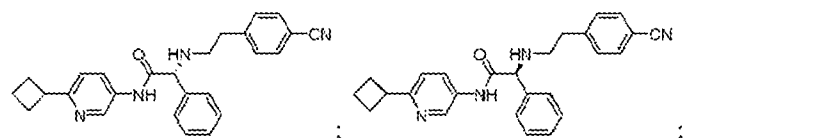
5



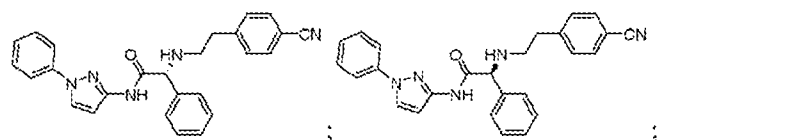
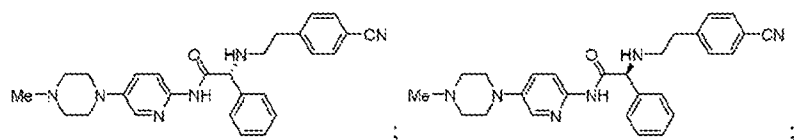
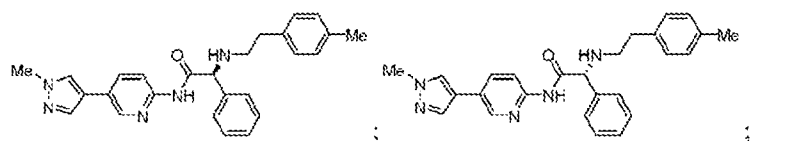
10



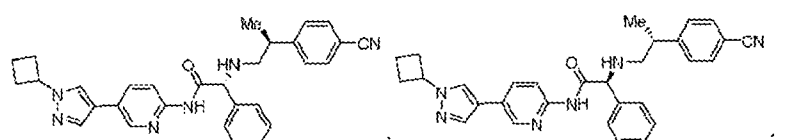
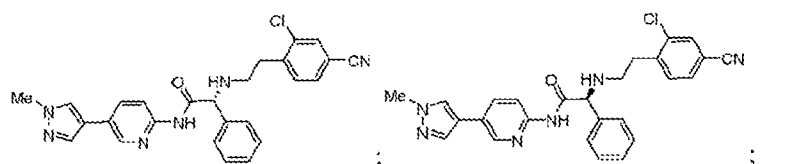
15



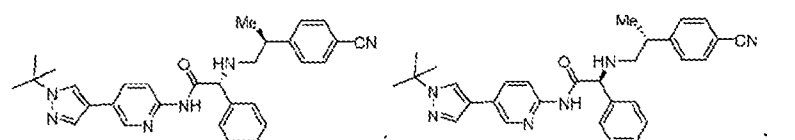
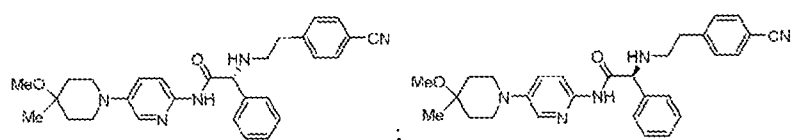
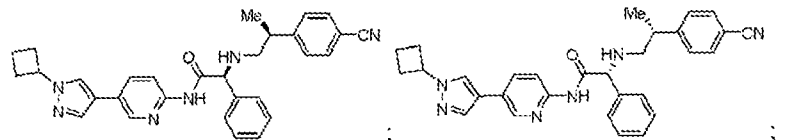
20



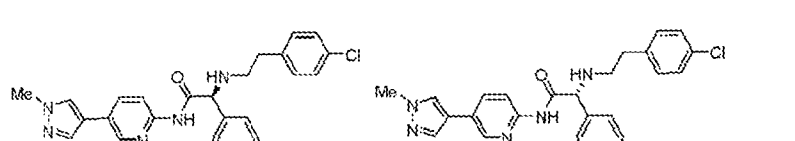
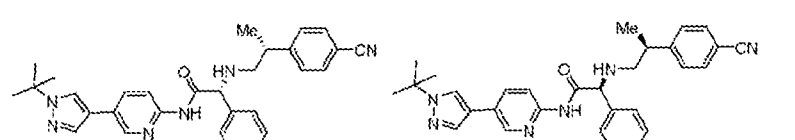
5



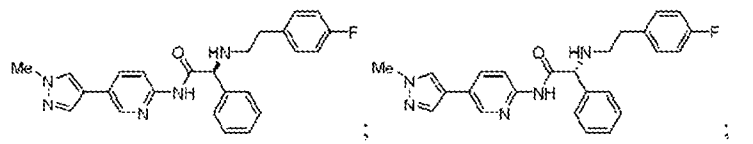
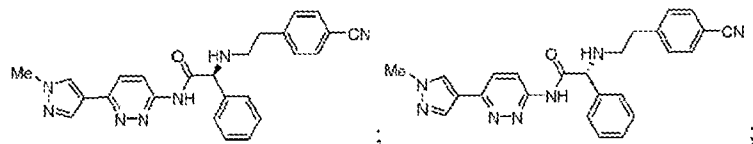
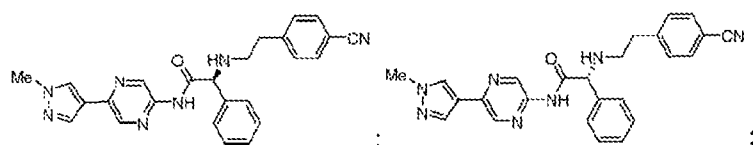
10



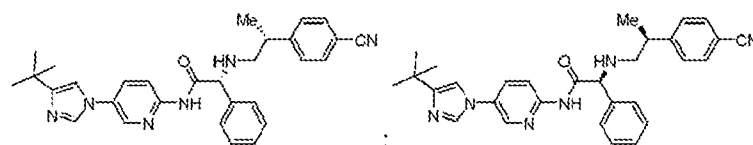
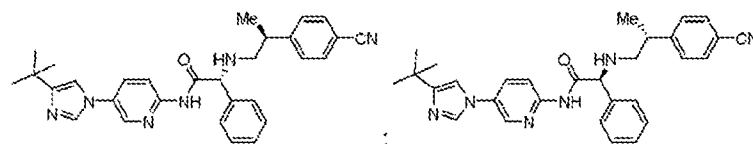
15



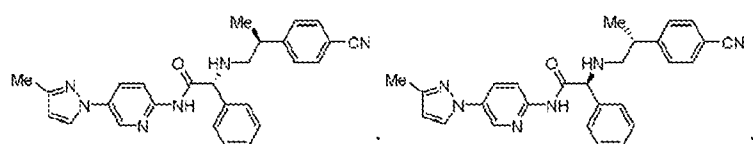
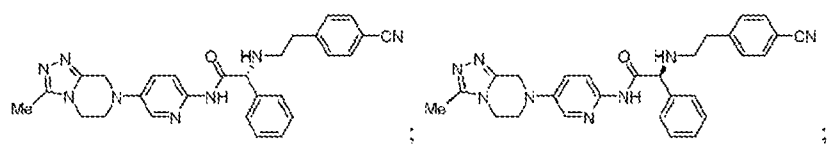
20



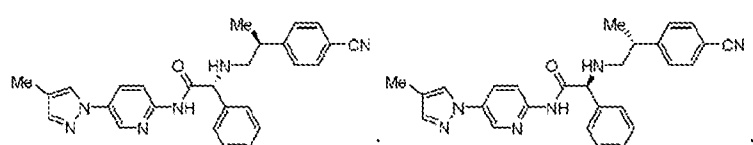
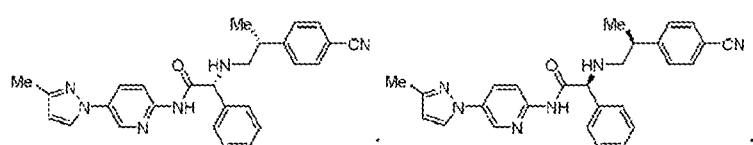
5



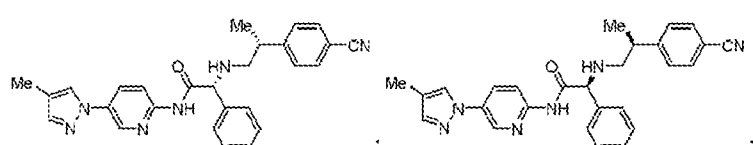
10

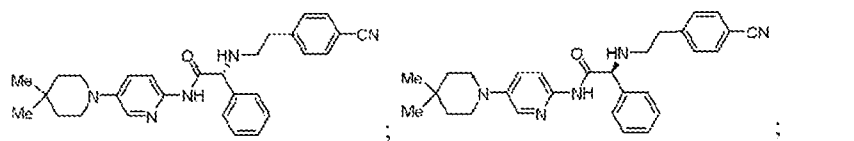
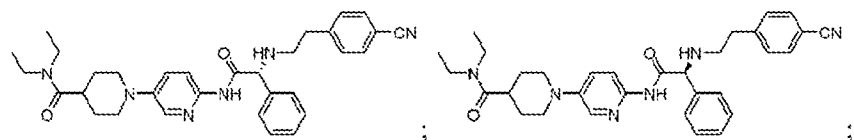
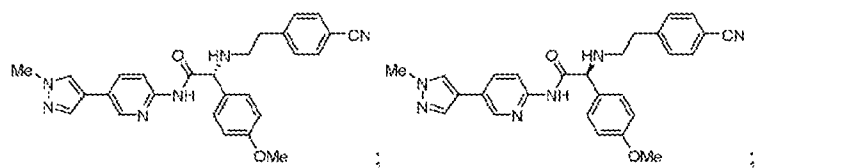


15

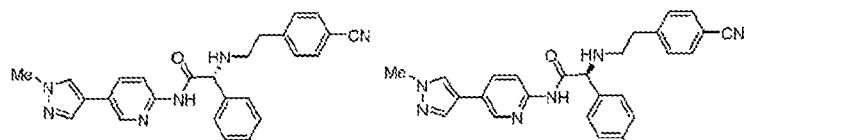
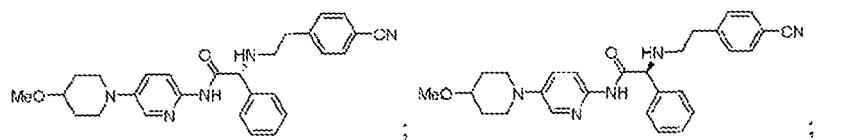


20

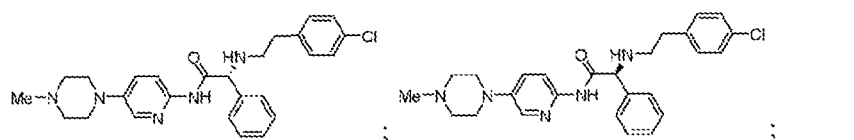
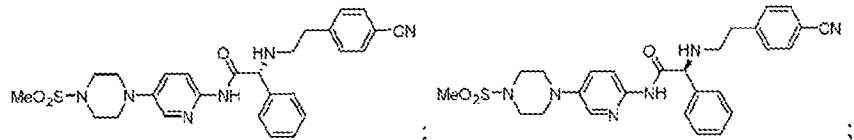




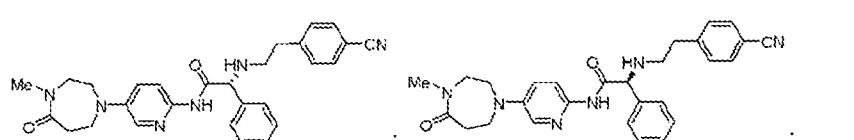
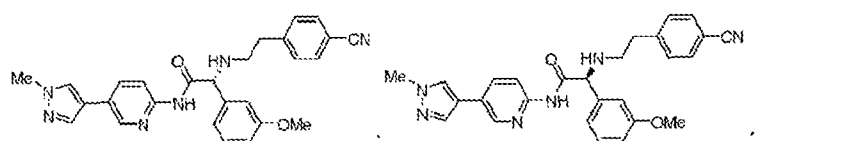
5



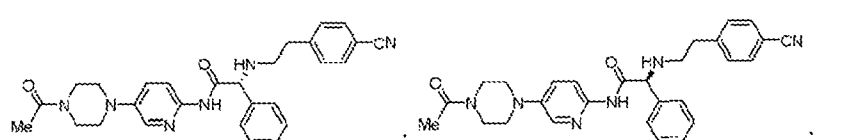
10

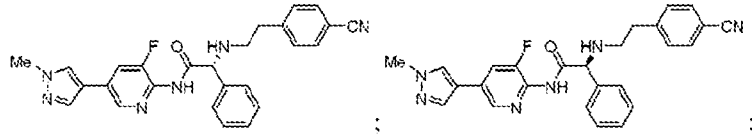
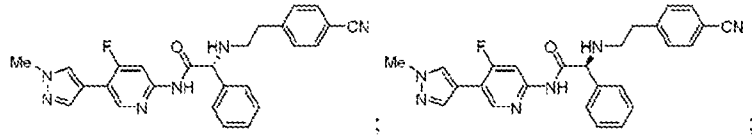
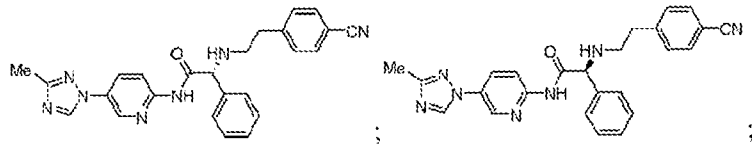


15

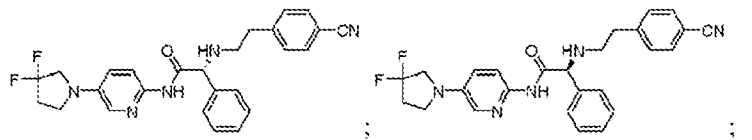
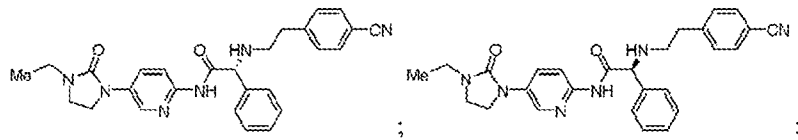


20

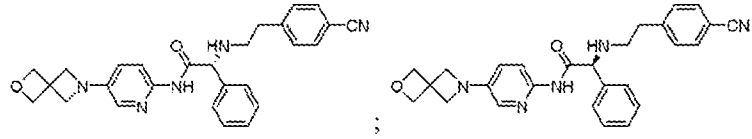
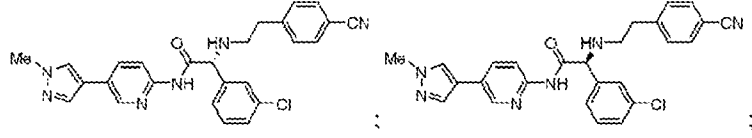
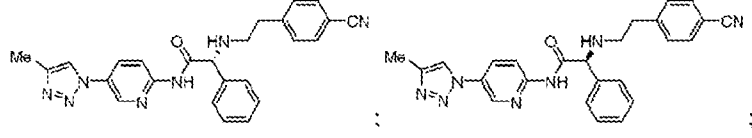




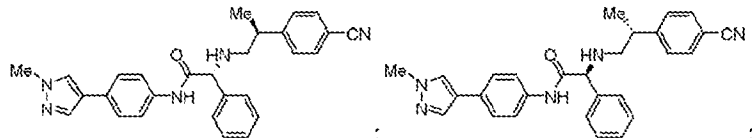
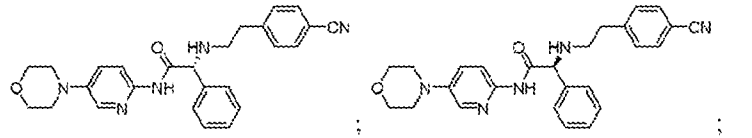
5



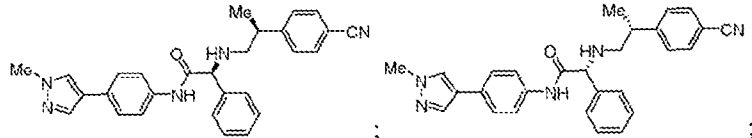
10

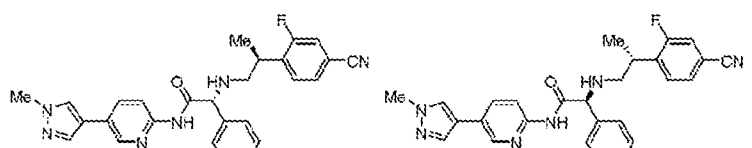
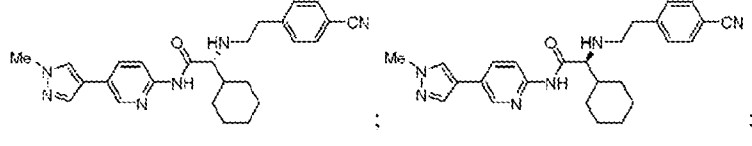
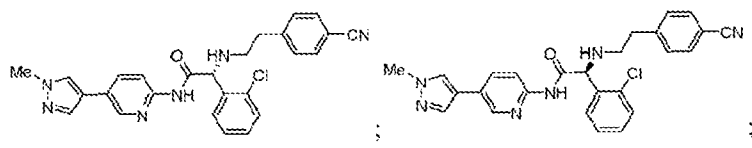
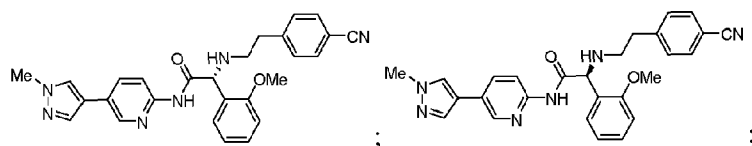
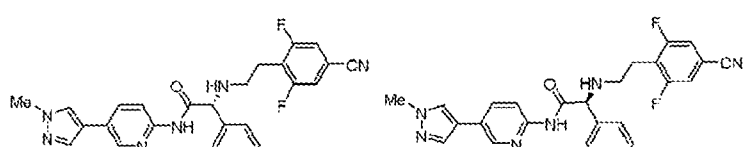
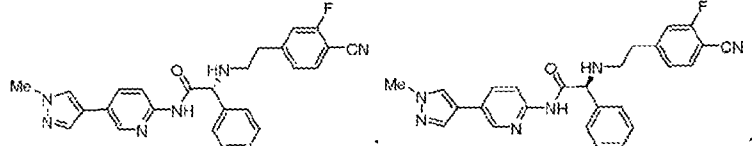
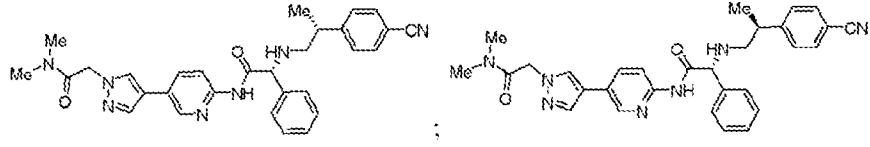
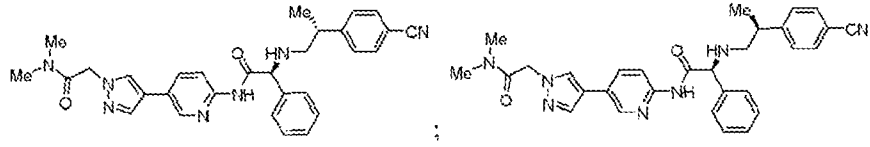
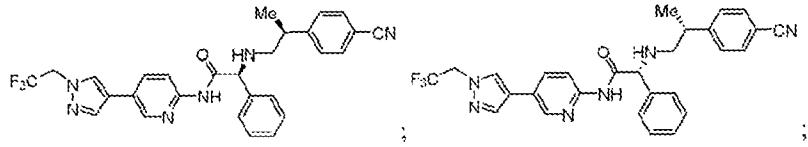
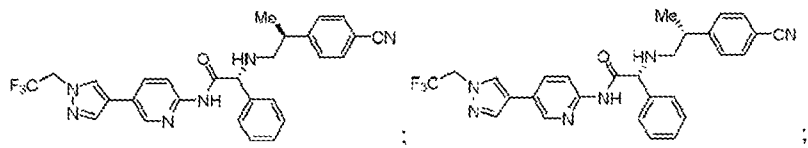


15



20



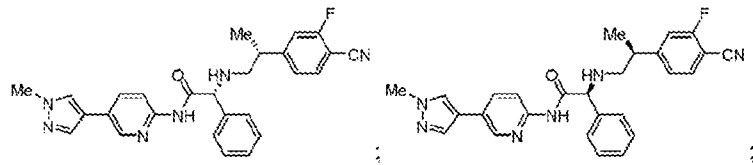
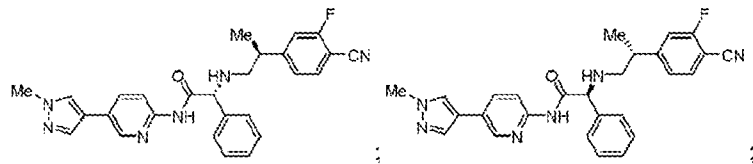
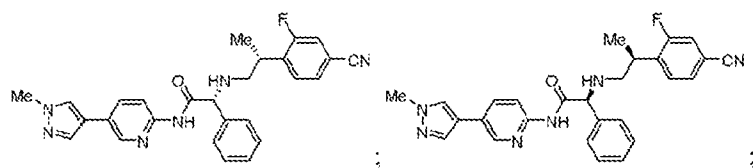


5

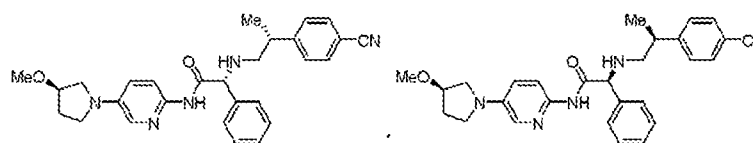
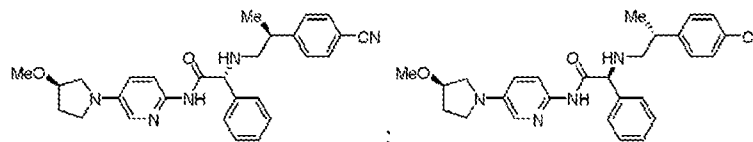
10

15

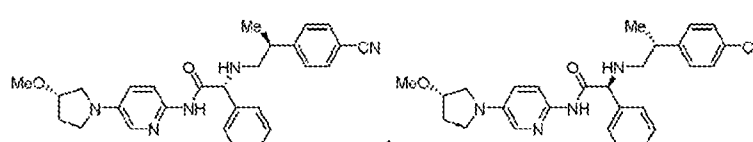
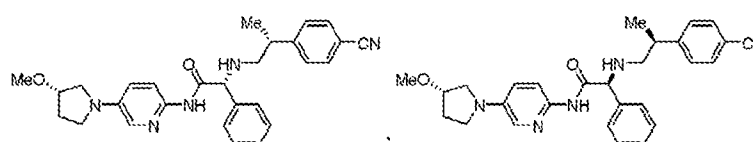
20



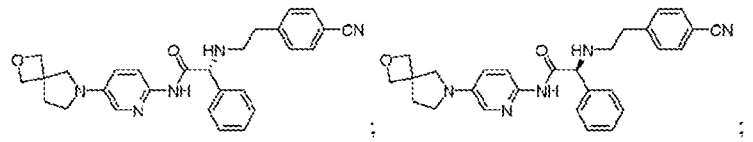
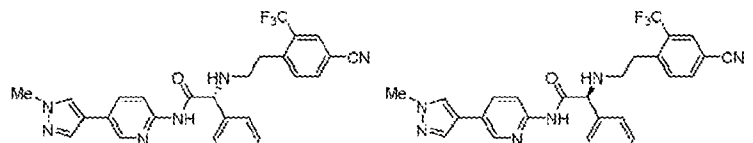
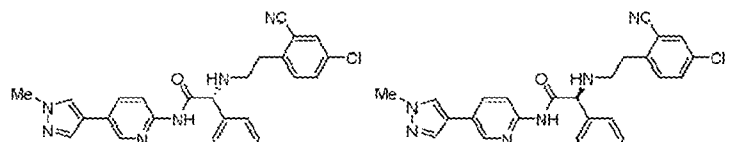
5



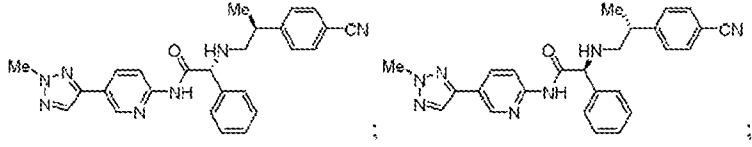
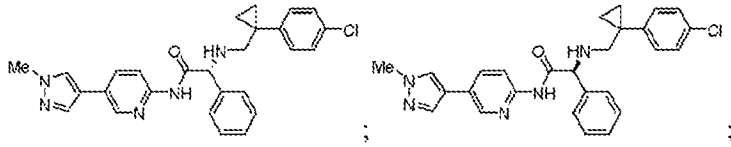
10



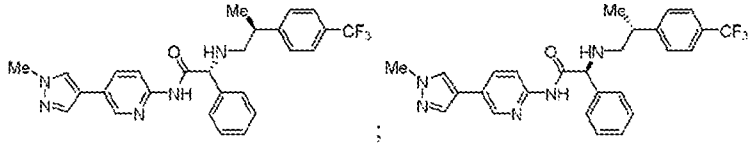
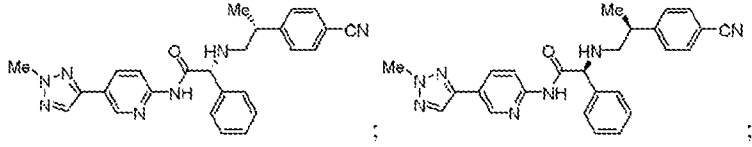
15



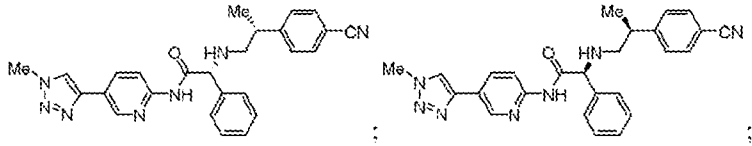
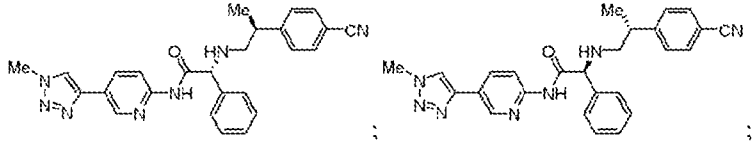
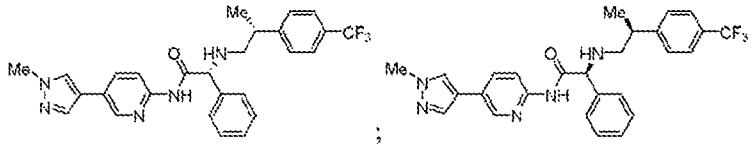
20



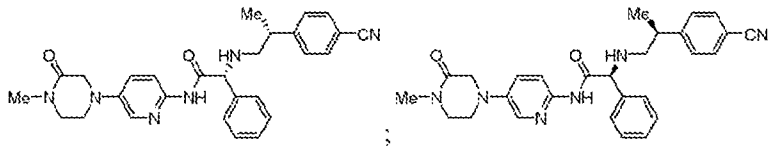
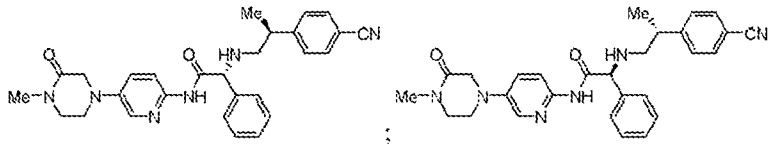
5



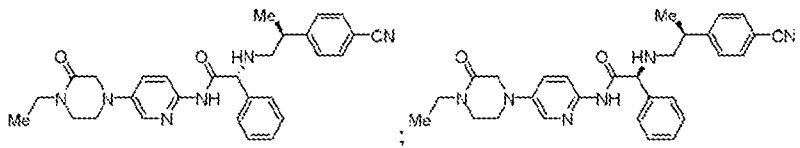
10

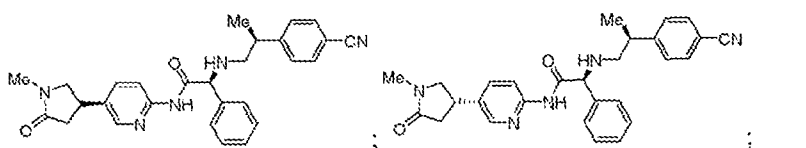
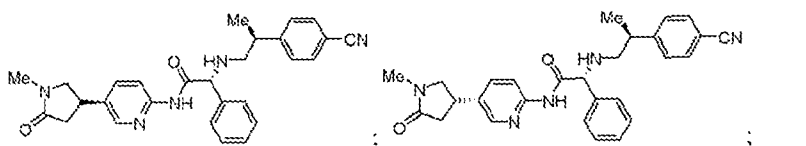
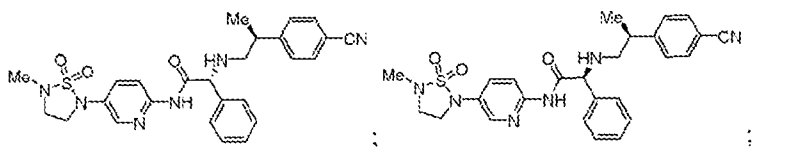
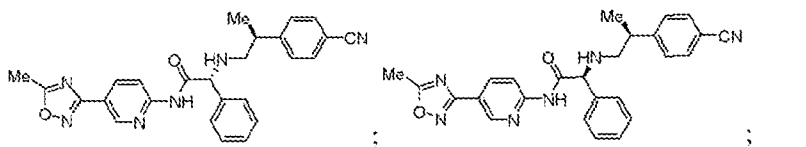
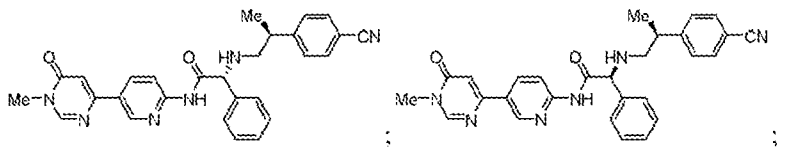
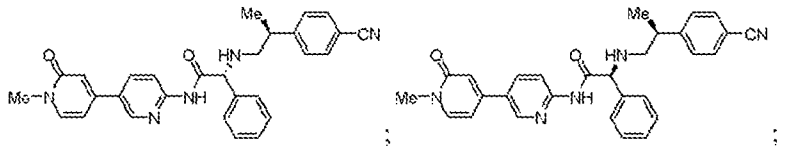
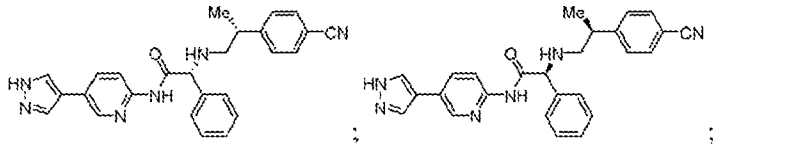
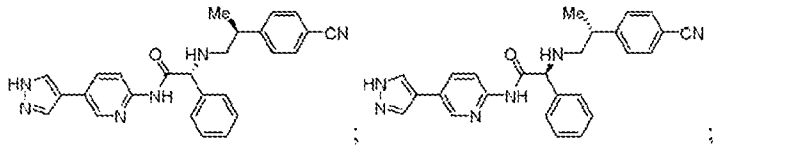
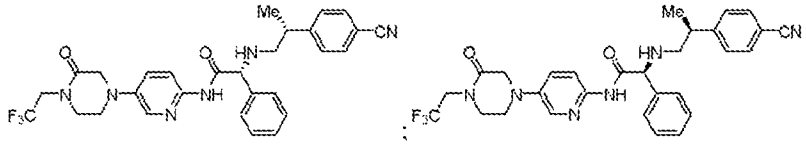
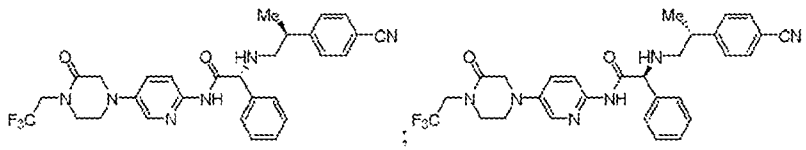


15



20



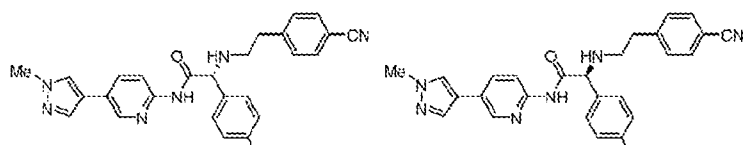
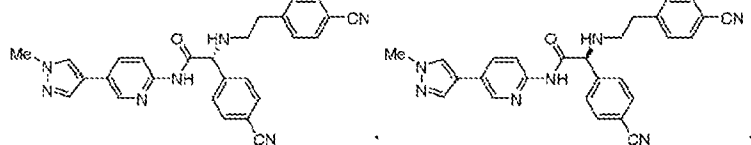
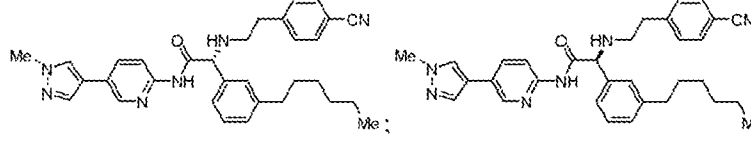
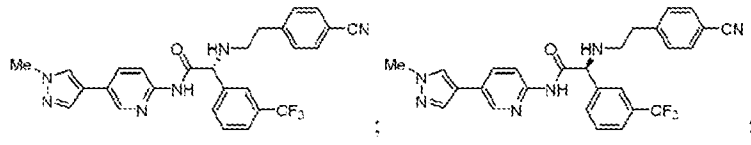
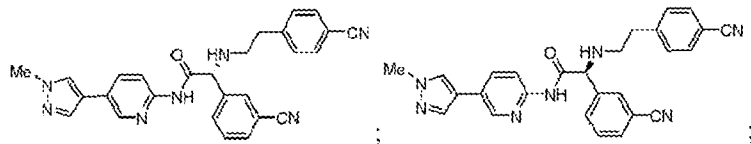
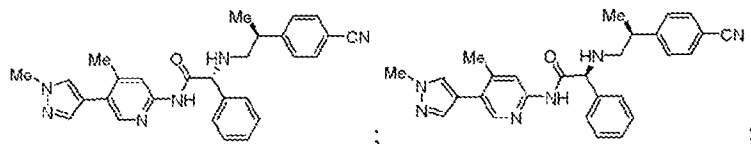
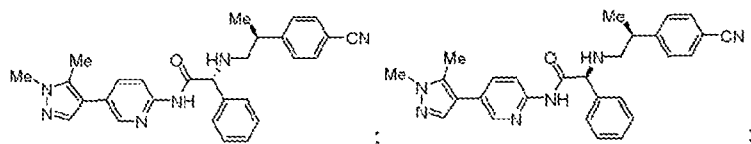
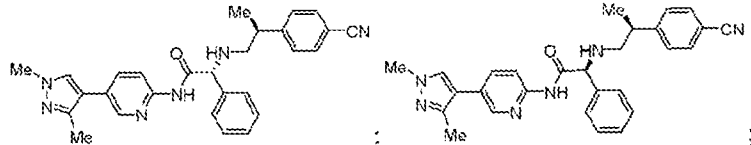
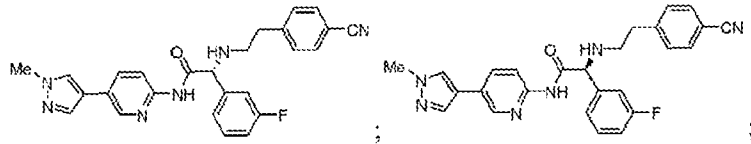
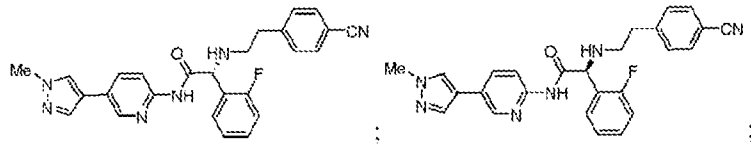


5

10

15

20

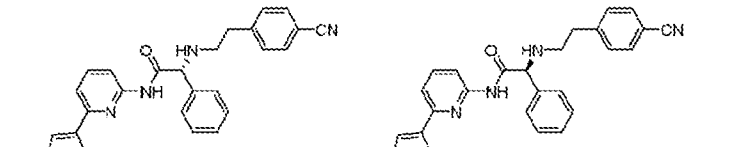
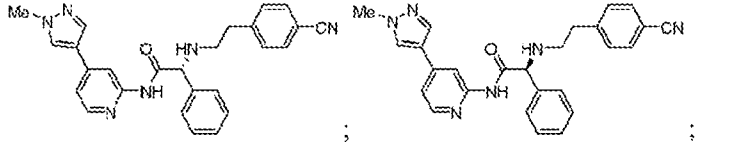
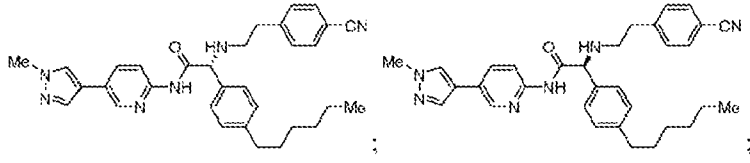


5

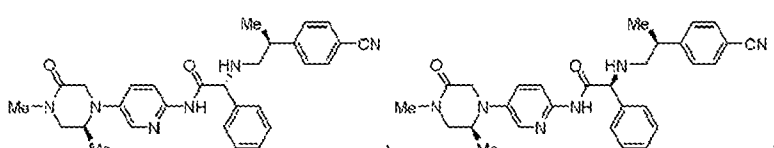
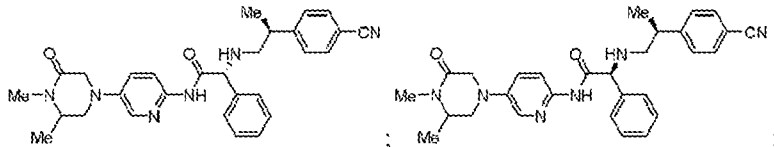
10

15

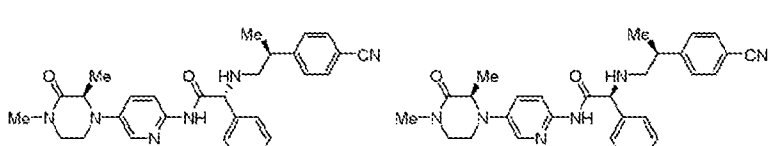
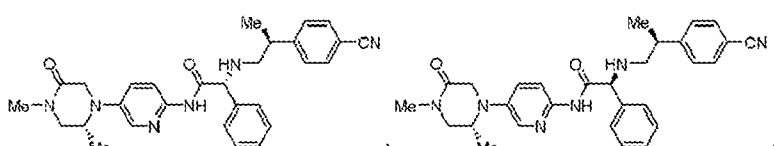
20



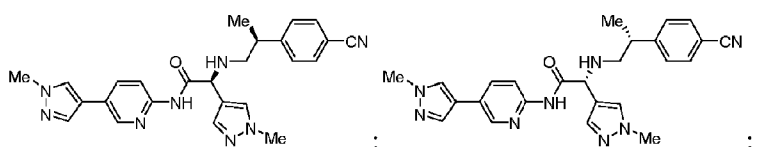
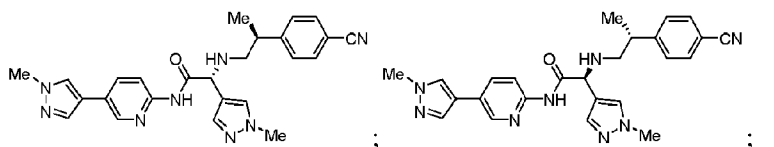
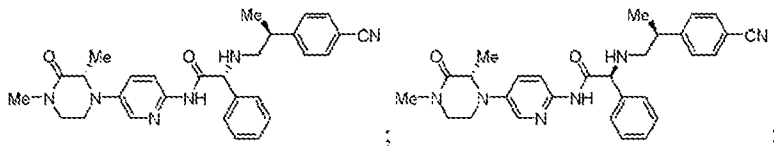
5



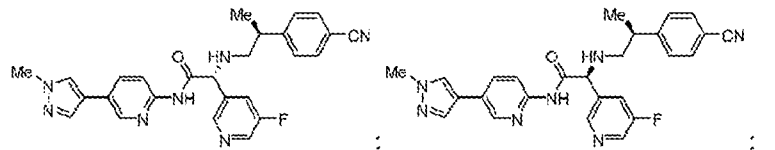
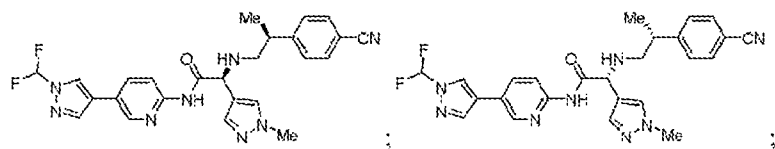
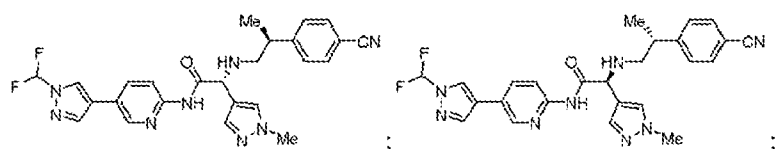
10



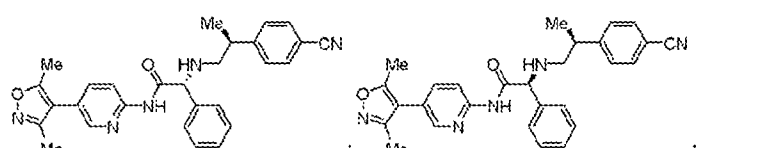
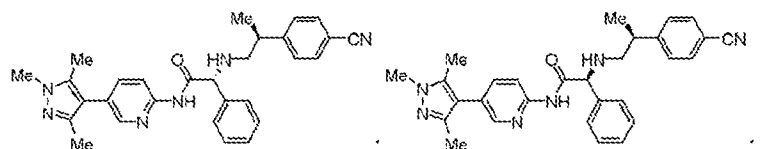
15



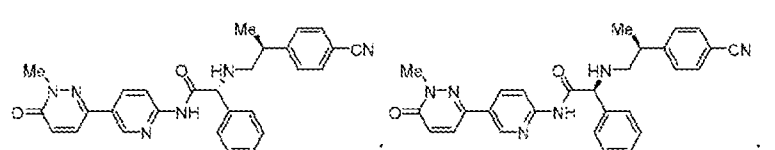
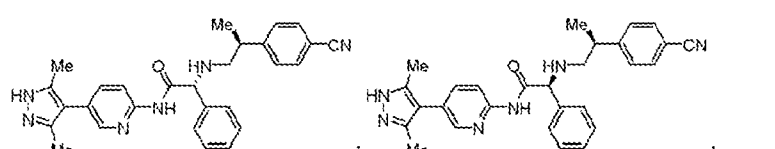
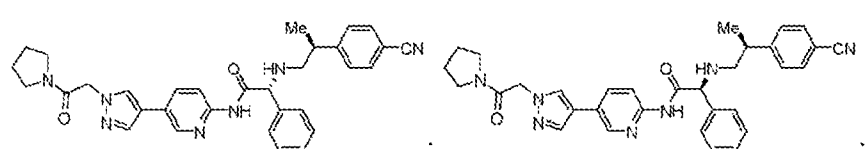
20



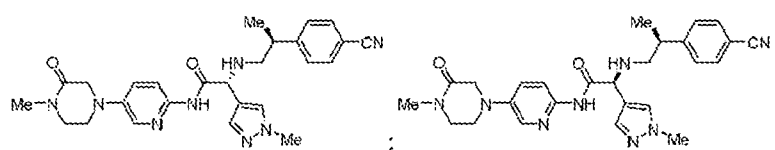
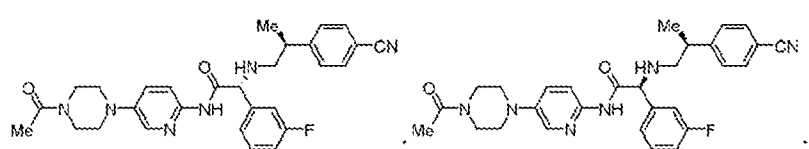
5



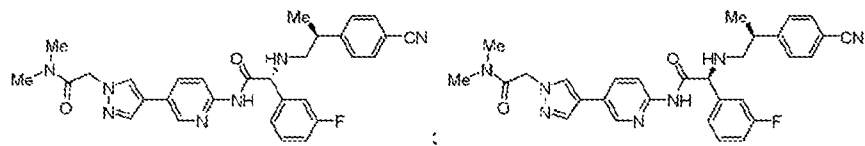
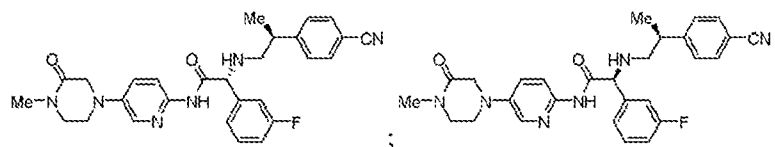
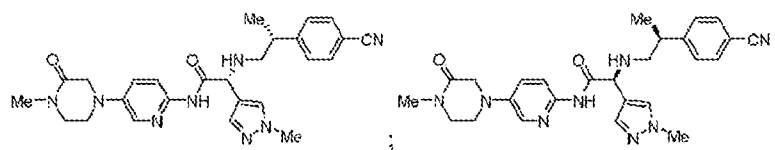
10



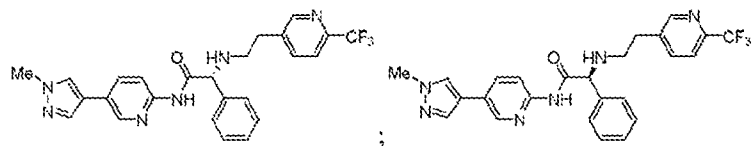
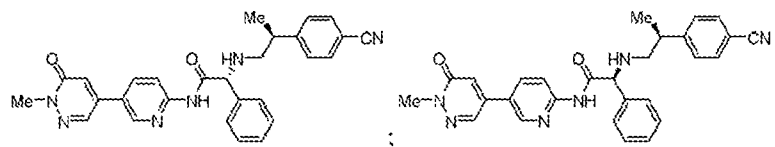
15



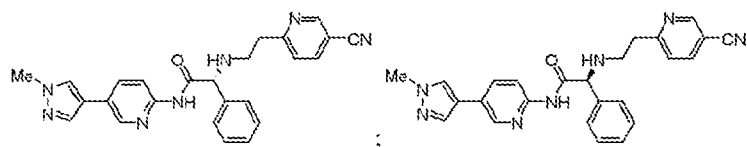
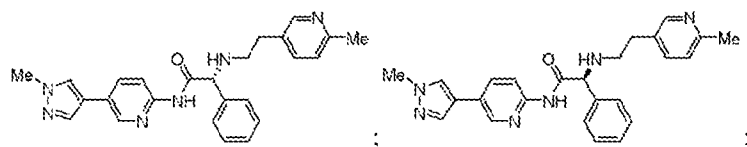
20



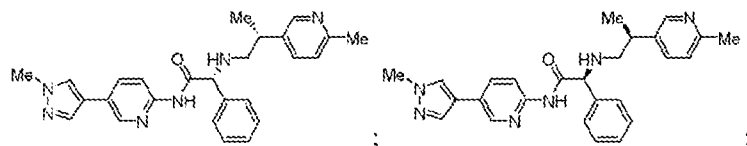
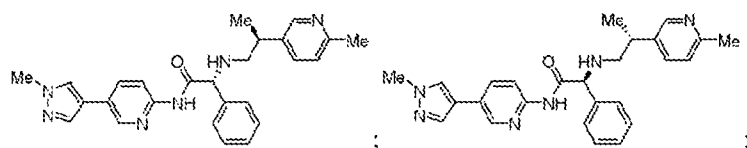
5



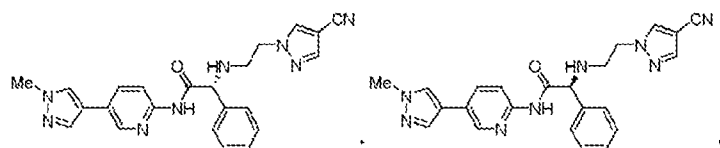
10

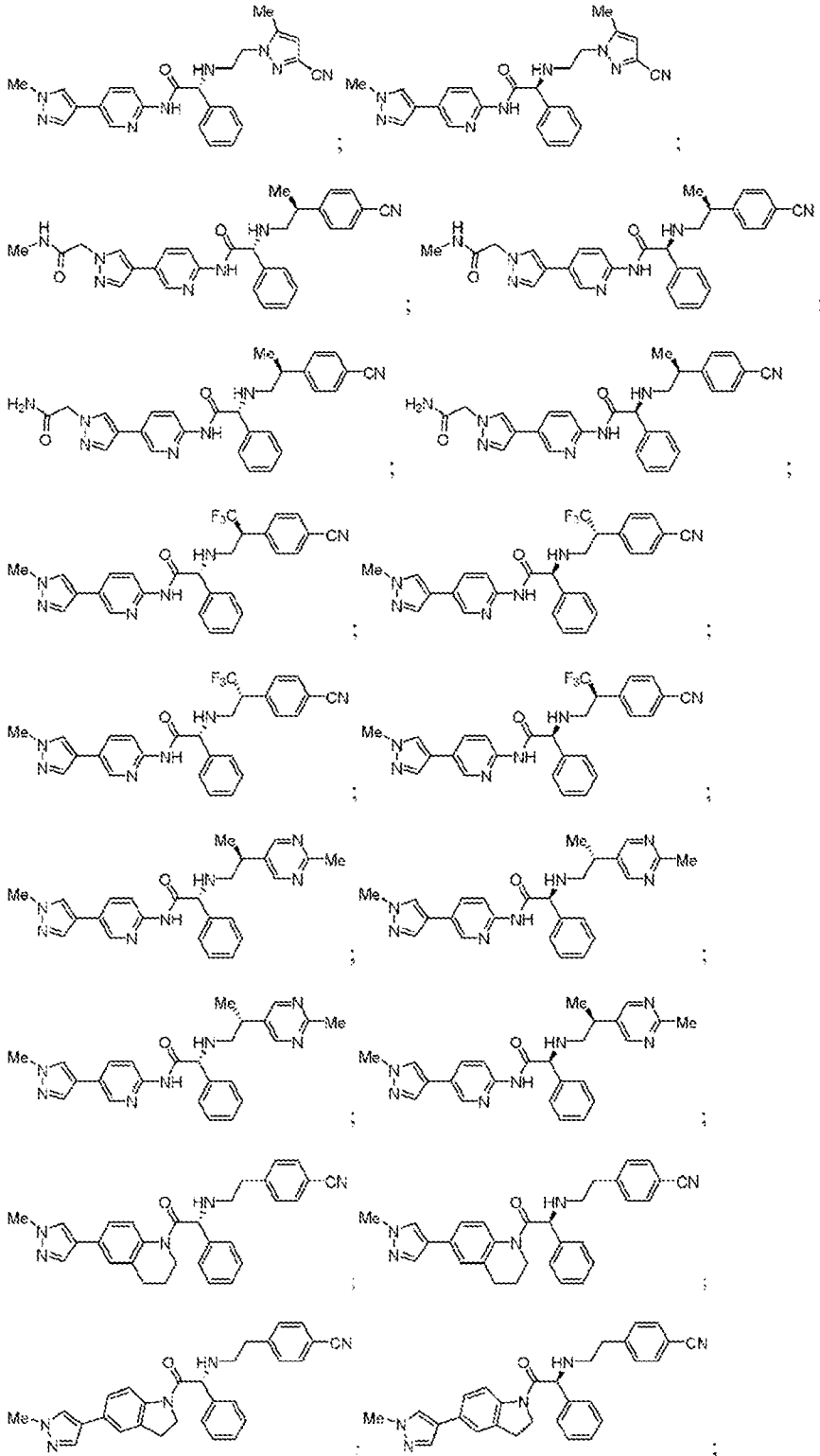


15



20



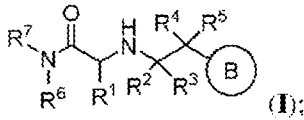


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los anteriores.

20 Ejemplos específicos de compuestos se proporcionan en la sección de EJEMPLIFICACIÓN y están incluidas como parte de una vigesimonovena realización en el presente documento. También se incluyen sales farmacéuticamente aceptables así como las formas neutras de estos compuestos.

25 En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden

1) un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

el anillo B es arilo, heterociclilo o heteroarilo, cada uno de que se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de R^b;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo seleccionado de R^f, y en donde dicho arilo y heteroarilo para R⁷ también pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a; o R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente con el nitrógeno anillo al que están unidos forman un heterociclilo bicíclico condensado opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a;

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^c, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-SOR^d, -alquil C₁₋₆-(O)₂R^d, -alquil C₁₋₆-SON(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-SO₂N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-heterociclilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆-arilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo solo y a propósito de -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo y -alquil C₁₋₆-heterociclilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de R^c;

cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos seleccionados de halógeno, -C(O)OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀ y arilo C₆₋₁₀;

cada uno de R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, -O-alquil C₁₋₄-arilo, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆-heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo solo y a propósito de -O-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo y -alquil C₁₋₆-heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆-N(R^d)₂, -C(O)R^d y -alquil C₁₋₆-OR^d;

cada R^d es independientemente hidrógeno, haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y cada R^f es independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo; y

2) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, el (los) compuesto(s) y variable(s) de la fórmula I en las composiciones desveladas se seleccionan de uno cualquiera de los descritos en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigesimoprimera, vigesimosegunda, vigesimotercera, vigesimocuarta, vigesimoquinta o vigesimosexta realizaciones, o como se proporciona en la sección de Ejemplificación a continuación.

4. Usos, formulación y administración

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son, en general, útiles para modular la actividad de HAT p300 y/o CBP. En algunos aspectos, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento inhiben la actividad de HAT p300 y/o CBP.

5 En algunos aspectos, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de un trastorno asociado a la función de HAT p300 y/o CBP. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno asociado a la función de HAT p300 y/o CBP, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno asociado a la función de HAT p300 y/o CBP. También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a HAT de p300 y/o CBP.

15 En algunos aspectos, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de un trastorno asociado a la acetilación de cromatina en H3K27, H3K18, y otros sitios de acetilación en los residuos básicos de la cromatina sobre los que actúa la enzima p300 y/o CBP. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno asociado a la acetilación de cromatina en H3K27, H3K18, y otros sitios de acetilación en los residuos básicos de la cromatina sobre los que actúa la enzima p300 y/o CBP, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno asociado a la acetilación de cromatina en H3K27, H3K18, y otros sitios de acetilación en los residuos básicos de la cromatina sobre los que actúa la enzima p300 y/o CBP. También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a la acetilación de cromatina en H3K27, H3K18, y otros sitios de acetilación en los residuos básicos de la cromatina sobre los que actúa la enzima p300 y/o CBP.

35 En algunos aspectos, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de un trastorno asociado a la hiperacetilación de cromatina y/o hiperacetilación de proteínas que son conocidas por ser acetiladas por p300 y/o CBP. Por lo tanto, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno asociado a la hiperacetilación de cromatina y/o hiperacetilación de proteínas que son conocidas por ser acetiladas por p300 y/o CBP, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno asociado a la hiperacetilación de cromatina y/o hiperacetilación de proteínas que son conocidas por ser acetiladas por p300 y/o CBP. También se proporciona un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto desvelado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a la hiperacetilación de cromatina y/o hiperacetilación de proteínas que son conocidas por ser acetiladas por p300 y/o CBP.

50 En algunos aspectos, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedad metabólica, enfermedad fibrótica, enfermedad inflamatoria o infecciones víricas.

55 En algunos aspectos, el cáncer tratado por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se selecciona de adenocarcinoma de mama, próstata y colon; carcinoma broncogénico de pulmón; mieloides; melanoma; hepatoma; neuroblastoma; papiloma; apudoma; coristoma; branquioma; síndrome carcinoide maligno; enfermedad cardíaca carcinoide; carcinoma (por ejemplo, de Walker, de células basales, basoescamoso, de Brown-Pearce, ductal, tumor de Ehrlich, Krebs 2, células de Merkel, mucinoso, de pulmón no microcítico, de células pequeñas, papilar, escirroso, bronquiolar, broncogénico, de células escamosas y células de transición); trastornos histiocíticos; leucemia; histiocitosis maligna; enfermedad de Hodgkin; inmunoproliferativa pequeña; linfoma no hodgkiniano; plasmacitoma; reticuloendoteliosis; melanoma; condroblastoma; condroma; condrosarcoma; fibroma; fibrosarcoma; tumores de células gigantes; histiocitoma; lipoma; liposarcoma; mesotelioma; mixoma; mixosarcoma; osteoma; osteosarcoma; cordoma; craneofaringioma; disgerminoma; hamartoma; mesenquimoma; mesonefoma; miosarcoma; ameloblastoma; cementoma; odontoma; teratoma; timoma; tumor trofoblástico; adenoma; colangioma; colesteatoma; ciclidroma; cistadenocarcinoma; cistadenoma; tumor de células granulosa; ginandroblastoma; hepatoma; hidradenoma; tumor de células de los islotes; tumor de células de Leydig; papiloma; tumor de células de Sertoli; tumor de células de teca; leiomioma; leiomiomasarcoma; mioblastoma; mioma; miosarcoma; rabiomioma; rabiomiomasarcoma; endimoma; ganglioneuroma; glioma; meduloblastoma; meningioma; neurilemoma; neuroblastoma; neuroepitelioma;

neurofibroma; neuroma; paraganglioma; quimiodectoma; angioqueratoma; hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia; angioma esclerosante; angiomatosis; glomangioma; hemangioendotelioma; hemangioma; hemangiopericitoma; hemangiosarcoma; linfangioma; linfangiomioma; linfangiosarcoma; pinealoma; carcinosarcoma; condrosarcoma; cistosarcoma filoides; fibrosarcoma; hemangiosarcoma; leiomiosarcoma; leucosarcoma; liposarcoma; linfangiosarcoma; miosarcoma; mixosarcoma; carcinoma de ovario; rabiomiosarcoma; sarcoma; neoplasias; neurofibromatosis; y displasia cervical.

En otros aspectos, el cáncer tratado por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se selecciona de neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma difuso de linfocitos B grandes, cambios disproliferativos, carcinoma embrionario, cáncer endometrial, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinativas, glioma, glioblastoma, gliosarcoma, enfermedad de las cadenas pesadas, cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a las hormonas, leiomiosarcoma, leucemia, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma, tumores malignos linfoides de origen de linfocitos T o linfocitos B, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de la línea media NUT (NMC), cáncer de pulmón de células no pequeñas, oligodendroglioma, cáncer de boca, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer de recto, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabiomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer uterino y tumor de Wilms.

En algunos aspectos, el cáncer tratado por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se selecciona de cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, leucemia, cáncer pancreático, melanoma, melanoma múltiple, cáncer cerebral, cáncer del SNC, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de ovario, leucemia y cáncer de mama.

En algunos aspectos, el cáncer tratado por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer colorrectal y melanoma.

En algunos aspectos, el cáncer tratado por los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se selecciona de cáncer de próstata, cáncer impulsado por potenciadores, mieloma múltiple y linfoma (por ejemplo, linfoma de células del manto). Véanse, por ejemplo, Santer et al., 2011, Mol Cancer Ther. 10: 1644-1655; Lasko et al., 2017, Nature. Oct 5;550(7674):128-132; Tie F, et al. 2009 Development 136:3131-3141; Bergsagel PL, Kuehl WM 2001, Oncogene, 20(40):5611-22; Chesi y Bergsagel 2013, Int J Hematol. 97(3): 313-323; y Jares P et al 2007, Nat Rev Cancer. 7(10):750-762.

En un aspecto, la enfermedad cardíaca tratada por el compuesto y composiciones descritas en el presente documento se selecciona de hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca.

En un aspecto, la enfermedad metabólica tratada por el compuesto y composiciones descritas en el presente documento se selecciona de obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, inflamación hepática y diabetes mellitus tipo 2.

En un aspecto, la enfermedad fibrótica tratada por el compuesto y composiciones descritas en el presente documento se selecciona de neumonitis inducida por radiación, fibrosis por radiación, síndrome disneico agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad renal isquémica, rechazo de trasplante, leishmaniasis, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, hepatitis crónica, cirrosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, esclerodermia, queloide, fibrosis posoperatoria, fibrosis inducida por quimioterapia (por ejemplo, fibrosis pulmonar inducida por quimioterapia o fibrosis cortical del ovario), fibrosis sistémica nefrogénica, fibrosis retroperitoneal, mielofibrosis, fibrosis mediastínica, fibrosis quística, asbestosis, asma e hipertensión pulmonar.

En un aspecto, la enfermedad inflamatoria tratada por el compuesto y composiciones descritas en el presente documento se selecciona de asma, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide y psoriasis. En otro aspecto, la enfermedad inflamatoria tratada por el compuesto y composiciones descritas en el presente documento se selecciona de enfermedad de Addison, gota aguda, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedad de Behcet, enfermedades ampollas de la piel, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, dermatitis, eccema, arteritis

de células gigantes, fibrosis, glomerulonefritis, oclusión vascular hepática, hepatitis, hipofisitis, síndrome de inmunodeficiencia, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, nefritis lúpica, esclerosis múltiple, miocarditis, miositis, nefritis, rechazo de trasplante de órgano, osteoartritis, pancreatitis, pericarditis, poliarteritis nodosa, neumonitis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, escleritis, colangitis esclerosante, septicemia, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, choque tóxico, tiroiditis, diabetes de tipo I, colitis ulcerosa, uveítis, vitíligo, vasculitis y granulomatosis de Wegener.

En un aspecto, la infección vírica tratada por el compuesto y composiciones descritas en el presente documento se selecciona de virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C y virus del papiloma humano.

En determinados aspectos, una composición descrita en el presente documento se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. Las composiciones descritas en esta memoria se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante espray para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en esta memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Formas inyectables estériles de las composiciones descritas en esta memoria pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

En algunos aspectos, las composiciones se administran por vía oral.

Una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción y la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto descrito en esta memoria en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Los compuestos descritos en esta memoria pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para uso en medicamentos, las sales de los compuestos descritos en esta memoria se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en esta memoria incluyen, p. ej., sales de ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácidos bromhídrico, fosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácidos bencenosulfónico, benzoico, metanosulfónico y p-toluenosulfónico). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base(s) farmacéuticamente aceptable(s). Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contraanión tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico.

Terapias de combinación que usan una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales también están incluidas en el presente documento. Agentes activos adicionales que se pueden combinar con un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, por ejemplo, los que se dirigen al receptor de estrógenos (ER). Estos incluyen, pero no se limitan a, degradadores selectivos de los receptores de estrógeno (SERD), antagonistas de ER, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM) e inhibidores de la aromatasa (AI). Los ejemplos de SERD y antagonistas de ER incluyen, pero no se limitan a, fulvestrant, RAD-1901 (elacestrant), GDC-0927 ((2S)-2-(4-I2-I3-(fluorometil)-1-azetidinitoletoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol), GDC-0810 (brilanestrant), AZD-9496 ácido ((2E)-3-[3,5-difluoro-4-[(1R,3R)-2-(2-fluoro-2-metilpropil)-2,3,4,9-tetrahidro-3-metil-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il]fenil]-2-propenoico), OP-1250 (un profármaco de (S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol encontrado en el documento de patente US 9.018.244), (S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol, también encontrado en el documento de patente US 9.018.244, LSZ102 (ácido (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzo[b]tiofen-3-il)oxi)fenil)acrílico) y H3B-6545 (ácido (E)-N,N-dimetil-4-((2-((5-((Z)-4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)etil)amino)but-2-enamida). Los ejemplos de SERM incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, bazedoxifeno, ospemifeno y nafoxidona. Los ejemplos de AI incluyen, pero no se limitan a, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano y fadrozol. En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico adicional seleccionado de fulvestrant, RAD-1901, GDC-0927, GDC-0810, AZD-9496, OP-1250, LSZ102, H3B-6545, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, bazedoxifeno, ospemifeno, nafoxidona, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano y fadrozol. En un aspecto, el agente terapéutico adicional es fulvestrant. El uso de una o más de las terapias de combinación tratadas anteriormente para tratar una afección citada en el presente documento también se incluye dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, en un aspecto, los

tratamientos de combinación mencionados anteriormente son útiles en el tratamiento de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama.

EJEMPLIFICACIÓN

5 Ejemplos representativos de los compuestos desvelados se ilustran en los siguientes métodos, esquemas y ejemplos no limitativos.

10 Los materiales de partida generales usados se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon en otros ejemplos, a menos que se indique lo contrario.

15 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados: Ac = acetilo; ACN = acetonitrilo; AcO acetato; BOC = t-butiloxicarbonilo; CBZ = carbobenzoxi; CDI = carbonildiimidazol; DBU = 1,8-diazabicycloundec-7-eno; DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DCE = 1,2-dicloroetano; DI = desionizada; DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio; DIPA = diisopropilamina; DIPEA o DIEA = N,N-diisopropiletilamina, también conocida como base de Hunig; DMA = dimetilacetamida; DMAP = 4-(dimetilamino)piridina; DMF = dimetilformamida; DMP = peryodinano de Dess-Martin; DPPA = difenilfosforilazida; DPPP = 1,3-bis(difenilfosfino)propano; Dttbbpy = 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo; EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EDTA = ácido etilendiaminatetraacético, sal de tetrasodio; EtOAc = acetato de etilo; FAB = bombardeo con átomos rápidos; Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo; HMPA = hexametilfosforamida; HATU, hexafluorofosfato de (9-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio; HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol; HOBt = 1-hidroxibenzotriazol; HRMS = espectrometría de masas de alta resolución; KHMDS = hexametildisilazano de potasio; CL-EM = cromatografía de líquidos-espectrometría de masas; LDA = diisopropilamida de litio; LiHMDS = hexametildisilazano de litio; MCPBA = ácido meta-cloroperbenzoico; MMPP = monoperóxido de magnesio hexahidratado; Ms = metanosulfonilo = mesilo; MsO = metanosulfonato = mesilato; MTBE = metil t-butil éter; NBS = N-bromosuccinimida; NMM = 4-metilmorfolina; NMP = N-metilpirrolidiona; RMN = resonancia magnética nuclear; PCC = clorocromato de piridinio; PDC = dicromato de piridinio; Ph = fenilo; PPTS = p-tolueno sulfonato de piridinio; pTSA = ácido p-toluenosulfónico; t.a./TA = temperatura ambiente; rac. = racémico; T3P = 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrinofinano; TEA = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFO = trifluorometanosulfonato = triflato; THF = tetrahidrofurano; CCF = cromatografía en capa fina; TMSCl = cloruro de trimetilsililo.

A menos que se establezca lo contrario, no se identificó la configuración absoluta de cada estereoisómero eluyente en los siguientes ejemplos.

35 El progreso de las reacciones se monitorizó frecuentemente por CCF o CL-EM. La CL-EM se registró usando uno de los siguientes métodos.

MÉTODO-C3:

Fase móvil	(A)	Acetato de amonio 2 mM + 0,1 % de ácido fórmico en agua		
	(B)	0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo		
Columna	:	BEH C18 (50*2,1mm) 1,7 um		
Flujo de columna	:	0,55 ml/min		
Gradiente	:	Tiempo (min)	% de A	% de B
		0.01	98	2
		0.30	98	2
		0.60	50	50
		1.10	25	75
		2.00	0	100
		2.70	0	100
		2.71	98	2
		3.00	98	2

40 **Método-J de PDS**

Fase móvil	(A)	Acetato de amonio 5 mM + 0,1 % de ácido fórmico en agua		
	(B)	0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo		
Columna	:	BEH C18 (50*2,1 mm), 1,7 um o equivalente		

ES 2 989 149 T3

Flujo de columna	:	0,45 ml/min		
Gradiente	:	Tiempo (min)	% de A	% de B
		0.01	98	2
		0.50	98	2
		5.00	10	90
		6.00	5	95
		7.00	5	95
		7.01	98	2
		8.00	98	2

Método-H:

Fase móvil	(A)	Bicarbonato de amonio 5 mM en agua		
	(B)	Acetonitrilo		
Columna	:	X-Bridge C18 (50*4,6 mm), 3,5 um		
Flujo de columna	:	1,0 ml/min		
Gradiente	:	Tiempo (min)	% de A	% de B
		0.01	95	5
		5.00	10	90
		5.80	5	95
		7.20	5	95
		7.21	95	5
		10.00	95	5

5 Método-F:

Fase móvil	(A)	Acetato de amonio 10 mM en AGUA		
	(B)	100 % de acetonitrilo		
Columna	:	X-Bridge C18 (150*4,6 mm), 5 um o equivalente		
Flujo de columna	:	1,0 ml/min		
Gradiente	:	Tiempo (min)	% de A	% de B
		0.01	90	10
		5.00	10	90
		7.00	0	100
		11.00	0	100
		11.01	90	10
		12.00	90	10

Método-G:

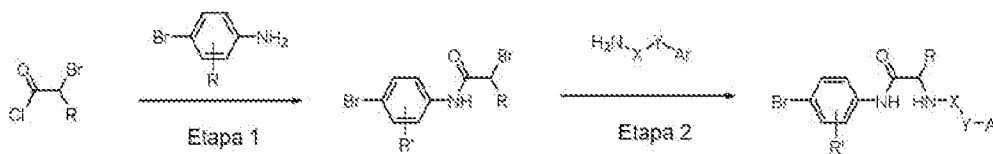
Fase móvil	(A)	Acetato de amonio 10 mM en agua		
	(B)	100 % de acetonitrilo		
Columna	:	X-Bridge C18 (150*4,6 mm), 5 um o equivalente		
Flujo de columna	:	1,0 ml/min		
Gradiente	:	Tiempo (min)	% de A	% de B
		0.01	100	0

	7.00	50	50
	9.00	0	100
	11.00	0	100
	11.01	100	0
	12.00	100	0

Se registró RMN a temperatura ambiente, a menos que se indicara de otro modo en espectrómetros Varian Inova de 400 o 500 MHz usándose el pico de disolvente como referencia o en espectrómetros Bruker de 300 o 400 MHz usándose el pico de TMS como referencia interna.

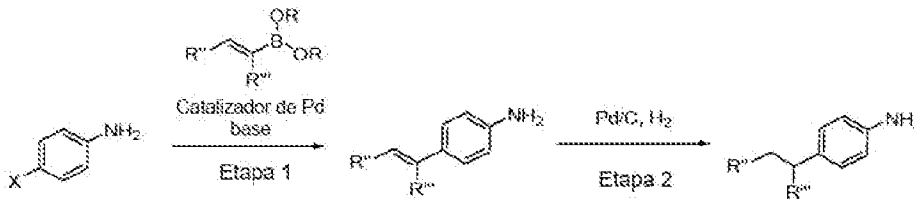
5 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar usando los siguientes métodos y esquemas. A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida usados están disponibles comercialmente.

10 **Método 1**



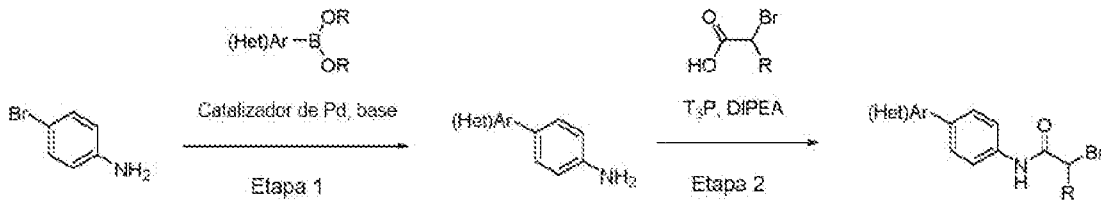
15 El método 1 es un protocolo de 2 etapas, que consiste en una reacción de acilación con un cloruro de 2-bromoacilo y una reacción de alquilación posterior con una etilamina sustituida, para la preparación de N-(haloaryl)-2-(ariletilamino)-2-acetamidas sustituidas o acetamidas N-(haloheteroaryl)-2-(ariletilamino)-2-sustituidas, que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

20 **Método 2**



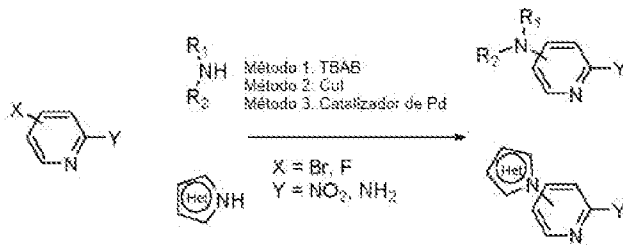
25 El método 2 es un protocolo de 2 etapas, que consiste en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki y una reacción de hidrogenación catalizada por paladio, para la preparación de metil-4-alkylanilinas a partir de una haloanilina y un éster alquenilborónico que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

30 **Método 3**



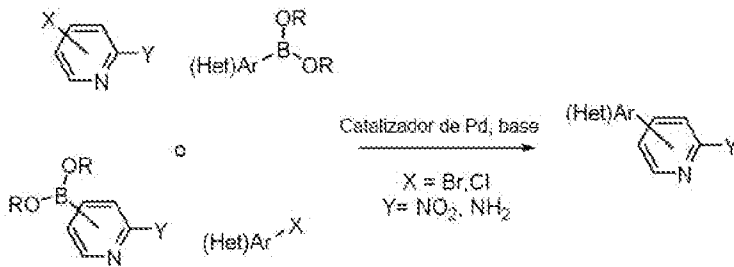
35 El método 3 es un protocolo de 2 etapas, que consiste en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki y un acoplamiento de amida, para la preparación de 2-bromo-N-(4-heteroaryl)-2-acetamidas sustituidas a partir de a haloanilina y un éster heteroarylborónico que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Métodos 4, 5 y 6



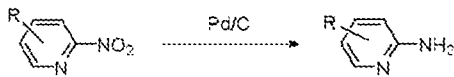
5 Los métodos 4, 5 y 6 son protocolos para el acoplamiento de nitropiridinas o aminopiridinas sustituidas con aminas alifáticas y heteroarómicas para la preparación de piridinas sustituidas que son útiles para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Método 7



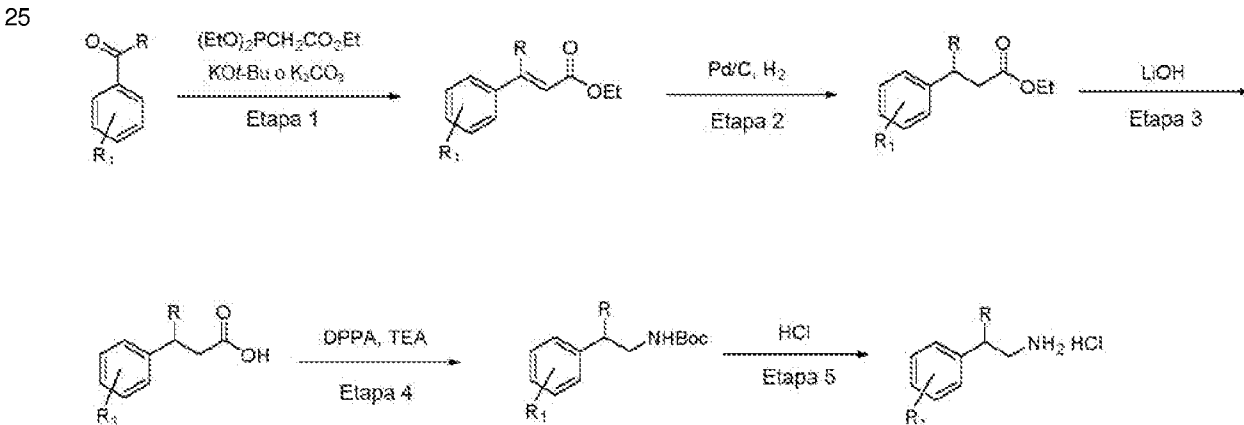
10 El método 7 es el protocolo para la preparación de piridinas sustituidas, una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de ácidos piridinborónicos y ésteres con haluros de arilo y heteroarilo o una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de halopiridinas con ácidos y ésteres aril- o heteroarilborónicos, que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Método 8



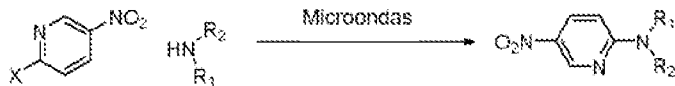
20 El método 8 es el protocolo para la preparación de 2-aminopiridinas sustituidas a partir de 2-nitro piridinas mediante una reacción de hidrogenación catalizada por paladio que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Método 9



30 El método 9 es un protocolo de 5 etapas para la preparación de 2-ariletilaminas y 2-heteroariletilaminas sustituidas empleando benzaldehídos o cetonas sustituidos que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

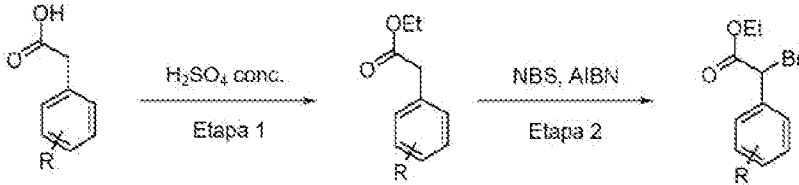
Método 10



El método 10 es el protocolo para la preparación de nitropiridinas 2-sustituidas a partir de 2-halonitropiridinas y aminas que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

5

Método 11

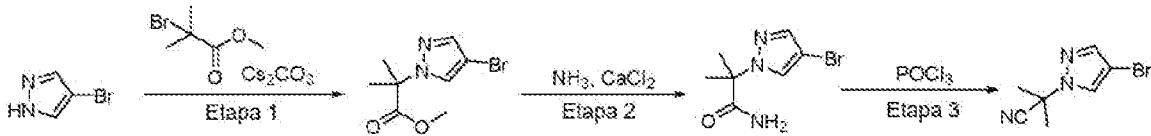


El método 11 es un protocolo de 2 etapas para la preparación de 2-bromo-2-fenilacetatos de etilo sustituidos a partir de derivados sustituidos de ácido fenilacético que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

10

Método 12

15

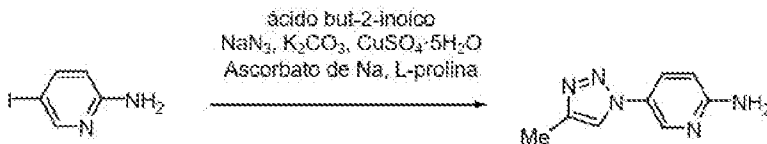


El método 12 es un protocolo de 3 etapas para la síntesis de metil-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo a partir de 4-bromo-1H-pirazol que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

20

Método 13

25

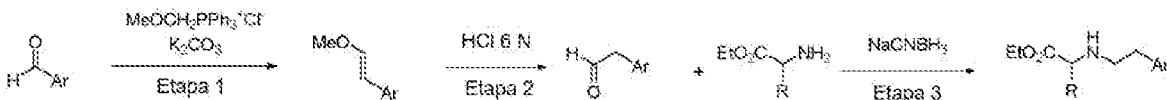


El método 13 es el protocolo para la preparación de 5-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-amina a partir de 5-yodopiridin-2-amina que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

30

Método 14

35

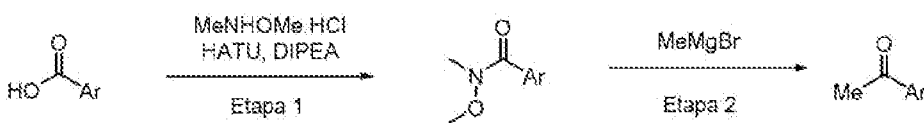


El método 14 es un protocolo de 3 etapas, usado para la preparación de fenetilamino-2-fenilacetatos de etilo sustituidos a partir de benzaldehídos sustituidos que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

40

Método 15

45



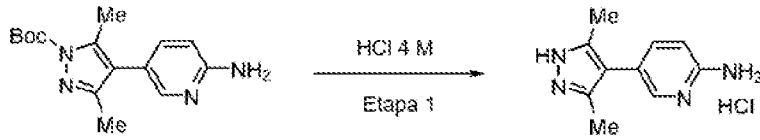
El método 15 es un protocolo de 2 etapas, usado para la preparación de acetofenonas sustituidas a partir de ácidos benzoicos sustituidos que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

45

El método 19 es un protocolo de 2 etapas, usado para la preparación de 1-(amino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-onas sustituidas a partir de aminas que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

5

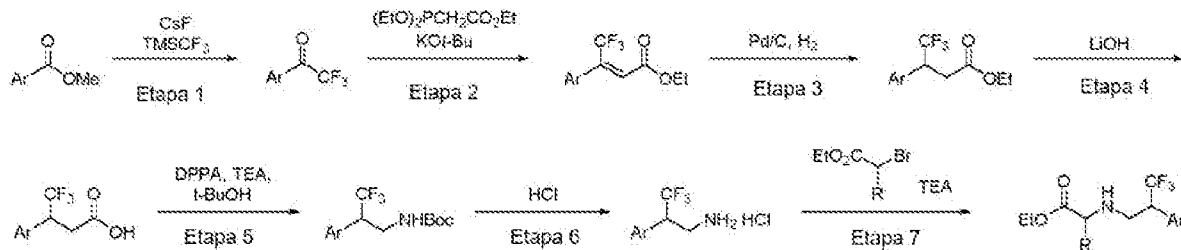
Método 20



El método 20 es el protocolo, usado para la preparación de 5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina a partir de 4-(6-aminopiridin-3-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Método 21

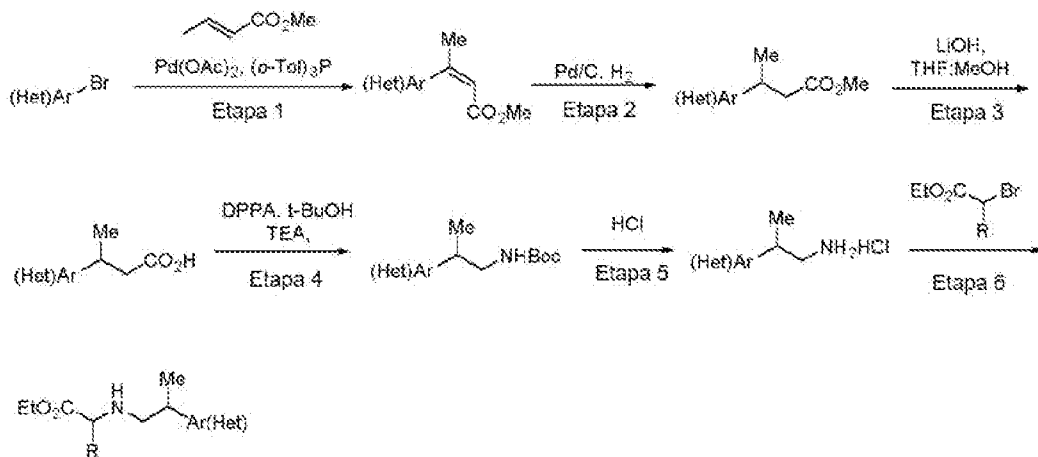
15



El método 21 es un protocolo de siete etapas para la preparación de derivados de etil trifluorometil fenitilalanina a partir de derivados de benzoato de metilo que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

20

Método 22

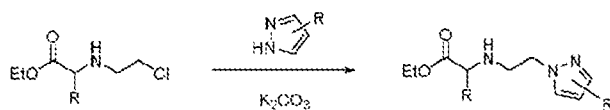


25

El método 22 es un protocolo de seis etapas para la síntesis de derivados de etil aril(heteroaril)propil alanina a partir de bromuros de aril- y heteroarilo que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Método 23

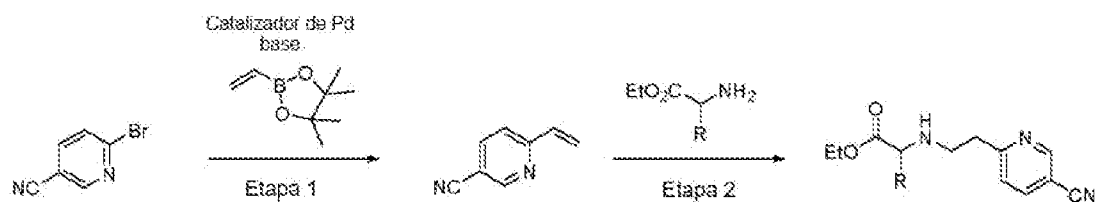
30



El método 23 es el protocolo para la síntesis de derivados de 2-((2-(1H-pirazol-1-il)etil)amino)-2-acetato de etilo a partir de 2-((2-cloroetil)amino)-acetatos de etilo que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

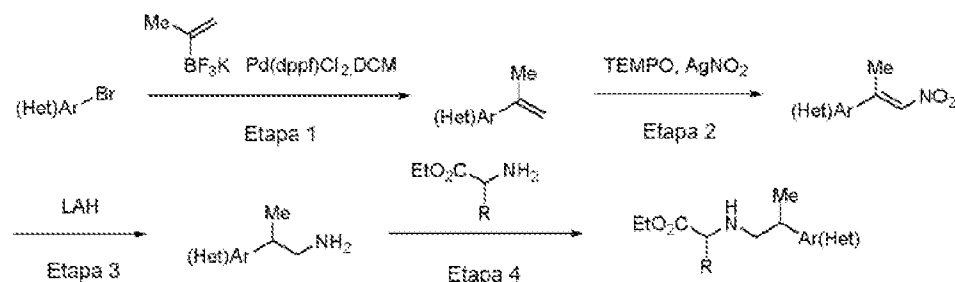
35

Método 24



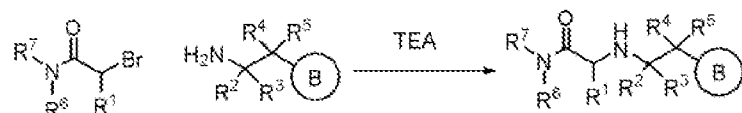
5 El método 24 es un protocolo de dos etapas para la síntesis de derivados de 2-((2-(5-cianopiridin-2-il)etil)amino)-2-acetato de etilo a partir de 2-bromo-5-cianopiridinas que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Método 25



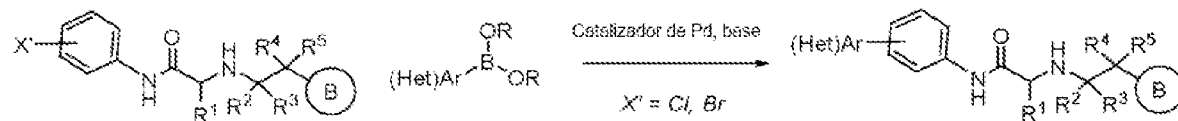
15 El método 25 es un protocolo de cuatro etapas para la síntesis de derivados de etil aril(heteroaril)propil alanina a partir de bromuros de aril- o heteroarilo que es útil para la síntesis de productos intermedios en vía a los compuestos descritos en el presente documento.

Esquema 1



20 El Esquema 1 ilustra un método general para la síntesis de los compuestos de la presente invención mediante alquilación de amina con una α -bromocetona o α -bromoamida donde B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en el presente documento.

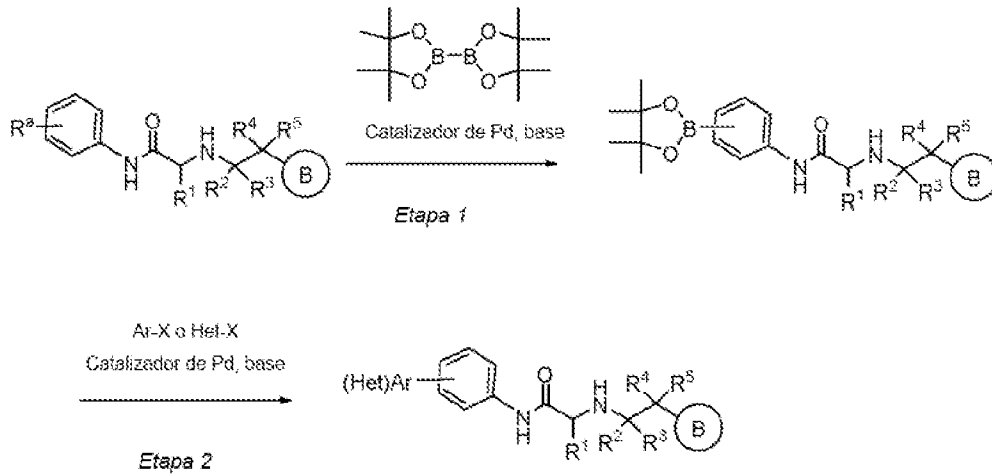
Esquema 2



25 El Esquema 2 ilustra un método general para la síntesis de un subconjunto de los compuestos descritos en el presente documento mediante una reacción de Suzuki de una variedad de ésteres y ácidos aril- o heteroarilborónico con un subconjunto de compuestos sustituidos de la fórmula I donde B, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en el presente documento.

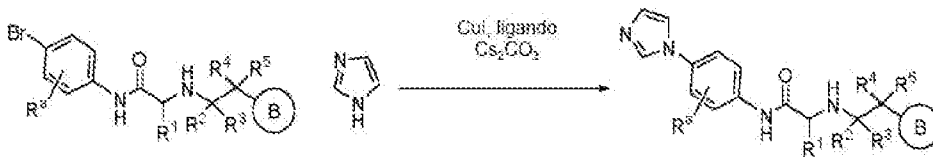
30

Esquema 3



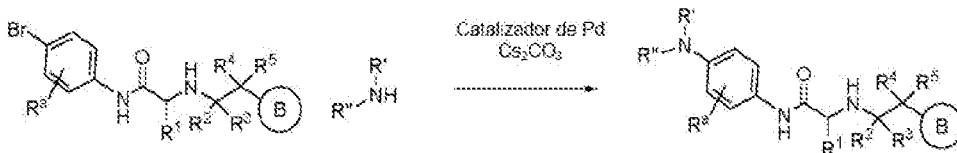
5 El Esquema 3 ilustra una secuencia de dos etapas, útil para la síntesis de un subconjunto de los compuestos descritos en el presente documento que consiste en una reacción de borilación catalizada por paladio de compuestos de la fórmula I donde B, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en el presente documento.

Esquema 4



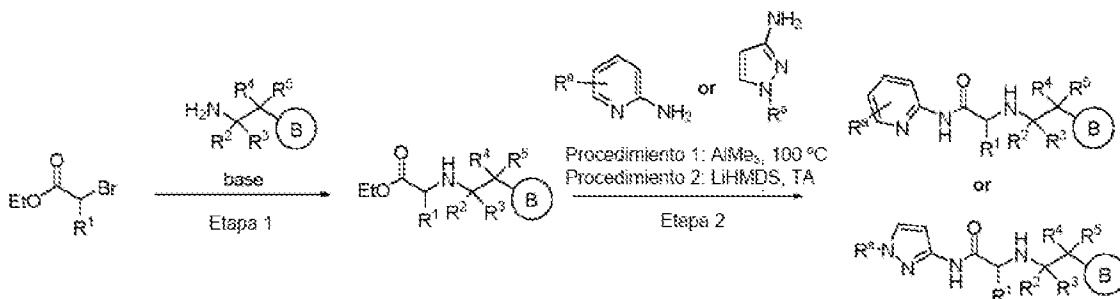
10 El Esquema 4 ilustra un método general para la síntesis de un subconjunto de los compuestos descritos en el presente documento mediante una reacción de acoplamiento catalizada por cobre de una variedad de azoles con una familia de compuestos sustituido de la fórmula I donde B, R^a, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en el presente documento.

Esquema 5



15 El Esquema 5 ilustra un método para la síntesis de un subconjunto de los compuestos de la presente invención mediante una reacción de acoplamiento de C-N catalizada por paladio de aminas con una familia de compuestos sustituidos de la fórmula I donde B, R^a, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen en el presente documento.

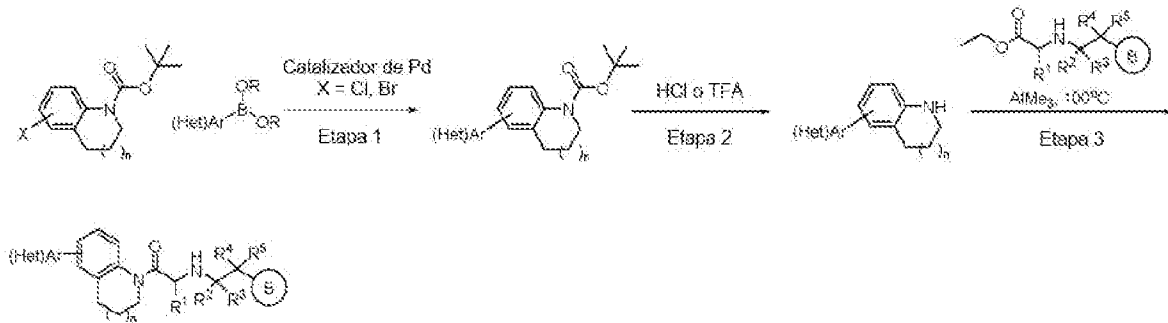
Esquema 6



20

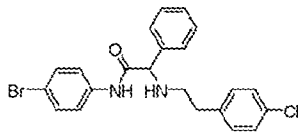
El Esquema 6 ilustra una secuencia sintética de 2 etapas para la conversión de un α -bromoéster en *N*-aril-2-(alquilamino)acetamida. El método es útil para la síntesis de un subconjunto de los compuestos de la fórmula I donde R^1 es un fenilo sustituido y B, R^a , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en el presente documento.

Esquema 7



El Esquema 7 ilustra una secuencia sintética usada para la conversión de una amina halogenada, tal como una bromotetrahidroquinolina ($n=1$) o bromoindolina ($n=0$), en un subconjunto de compuestos de la fórmula I donde R^1 es un fenilo sustituido y B, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en el presente documento.

Método 1



N-(4-Bromofenil)-2-((4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida

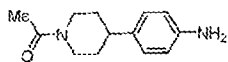
Método 1, etapa 1. 2-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-fenilacetamida:

A una disolución con agitación de ácido 2-bromo-2-fenilacético (1 g, 2,32 mmoles) en DCM seco (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,1 ml, 3,95 mmoles) gota a gota a 0 °C y mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. Después de finalizar la reacción, se evaporaron el exceso de cloruro de tionilo y DCM a presión reducida. A continuación de esto, se añadieron THF (10 ml) y 4-bromoanilina (0,79 g, 4,64 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción, se añadió lentamente disolución 1 N de HCl acuoso y se separó la fase de DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa 2 N de NaOH, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (1 g, 65 %). LCMS: $m/z = 367,98$ [M+1].

Método 1, etapa 2. N-(4-Bromofenil)-2-((4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida:

Se calentó una mezcla de 2-bromo-N-(4-bromofenil)-2-fenilacetamida (0,8 g, 2,17 mmoles), 2-(4-clorofenil)etan-1-amina (0,680 g, 4,35 mmoles) y TEA (0,7 ml, 4,35 mmoles) en DMF (15 ml) durante 2 horas a 60 °C. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,7 g, 67 %) como un sólido blanquecino. LCMS: $m/z = 443,5$ [M+1] y 445,5 [M+2].

Método 2



1-(4-(4-Aminofenil)piperidin-1-il)etan-1-ona

Método 2, etapa 1. 1-(4-(4-Aminofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona:

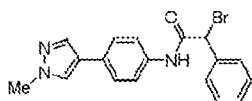
Se purgó una mezcla de 4-bromoanilina (0,3 g, 1,74 mmoles), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (0,525 g, 2,09 mmoles) y carbonato de cesio (1,70 g, 5,23 mmoles) en 4:1 de dioxano:agua (15 ml) durante 20 minutos con argón. A continuación se añadió el precatalizador de S-Phos Pd G3 (0,066 g, 0,087 mmoles) y la purga con argón continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a

90 °C durante la noche. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se trató con agua (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,35 g, 92 %). LCMS: *m/z* = 217,32 [M + 1].

Método 2, etapa 2. 1-(4-(4-Aminofenil)piperidin-1-il)etan-1-ona:

Se disolvió 1-(4-(4-aminofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (350 mg, 1,62 mmoles) en 1:1 de MeOH:acetato de etilo (3,5 ml) en un autoclave y se añadió 10 % de Pd/C (35 mg, 50 % de humedad). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas bajo 690 kPa (100 psi) de presión de gas hidrógeno. Después finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró proporcionando el compuesto del título (300 mg, 85 %). LCMS: *m/z* = 219,3 [M + 1].

Método 3



2-Bromo-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida

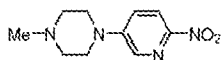
Método 3, etapa 1. 4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)anilina:

Se purgó una mezcla de 4-bromoanilina (1,0 g, 5,81 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,3 g, 6,39 mmoles) y carbonato de cesio (5,68 g, 17,43 mmoles) en 4:1 de dioxano:agua (20 ml) durante 20 minutos con argón. Se añadió precatalizador de S-Phos Pd G3 (0,213 g, 0,29 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,965 g, 95 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.81 (s, 3H), 5.01 (s, 2H, -NH₂), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.86 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 174.2 [M + 1].

Método 3, etapa 2. 2-Bromo-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida:

A una disolución con agitación de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (0,95 g, 5,48 mmoles) y ácido 2-bromo-2-fenilacético (1,3 g, 6,03 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se añadió T₃P (5,22 g, 8,22 mmoles; 50 % en acetato de etilo). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió DIPEA (1,41 g, 10,96 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 59 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.85 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.54 (s, 1H, -NH). LCMS: *m/z* = 370.1 [M + 1] and 372.4 [M + 2].

Método 4

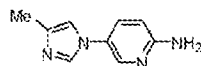


1-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina

Método 4, etapa 1. 1-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina:

A una disolución con agitación de 5-bromo-2-nitropiridina (0,5 g, 2,46 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió 1-metilpiperazina (0,369 g, 3,69 mmoles), K₂CO₃ (0,679 g, 4,92 mmoles) y TBAB (0,079 g, 0,0246 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la reacción se inactivó con HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). La fase acuosa se trató con disolución 1 N de NaOH y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,5 g, 91 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.39 (s, 3H), 2.61 (t, J=5.2 Hz, 4H), 3.50 (t, J=5.2 Hz, 4H), 7.22 (dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H).

Método 5



5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina

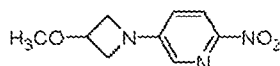
5

Método 5, etapa 1. 5-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina:

10 A una disolución con agitación de 5-bromopiridin-2-amina (0,5 g, 2,89 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió 4-metil-1H-imidazol (1,19 g, 14,45 mmoles), Cs₂CO₃ (0,94 g, 2,89 mmoles), CuI (0,276 g, 1,45 mmoles) y 1-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)etanona (0,11 g, 0,58 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 30 minutos y se calentó a 135 °C durante la noche. Después de finalizar la reacción, se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,23 g, 46 %). LCMS: *m/z* = 175,3 [M+1].

15

Método 6



5-(3-Metoxiazetidín-1-il)-2-nitropiridina

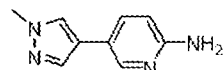
20

Método 6, etapa 1. 5-(3-Metoxiazetidín-1-il)-2-nitropiridina:

25 A una disolución con agitación de 5-bromo-2-nitropiridina (0,55 g, 4,44 mmoles) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió 3-metoxiazetidina (1,08 g, 5,33 mmoles), Cs₂CO₃ (4,38 g, 13,49 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,162 g, 0,17 mmoles) y Xantphos (0,257 g, 0,44 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 30 minutos y se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, se añadió agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,77 g, 74 %). LCMS: *m/z* = 210,1 [M+1].

30

Método 7



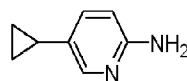
35

5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

Método 7. 5-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina:

40 Se purgó una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (18,0 g, 104,04 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (32,47 g, 156,06 mmoles) y carbonato de cesio (101,75 g, 312,12 mmoles) en dioxano : agua (4:1, 360 ml) durante 20 minutos con gas argón. A esta mezcla, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (7,61 g, 10,40 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna proporcionando el compuesto del título (15 g, 82 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.83 (s, 3H), 5.86 (s, 2H, -NH₂), 6.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.09 Hz, 1H). LCMS: *m/z* = 175.1 [M+1].

45



50

5-Ciclopropilpiridin-2-amina

Método 7. 5-Ciclopropilpiridin-2-amina:

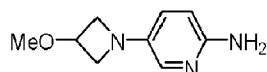
55

60 Se combinaron 5-bromopiridin-2-amina (0,5 g, 2,89 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,49 g, 5,78 mmoles) y K₃PO₄ (1,84 g, 8,67 mmoles) en una mezcla de tolueno : agua (4:1, 10 ml) y la mezcla se desgasificó durante 20 minutos con gas argón. A la mezcla de reacción, se añadieron acetato de paladio (0,032 g, 0,144 mmoles) y triciclohexil-fosfina (0,081 g, 0,289 mmoles) y la desgasificación continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato

60

de etilo (2 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,3 g, 77 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.49-0.56 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 1H), 5.65 (s, 2H, -NH₂), 6.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H). LCMS: *m/z* = 135.2 [M+1].

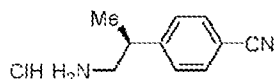
Método 8



Método 8. 5-(3-Metoxiazetidín-1-il)piridin-2-amina:

A una disolución con agitación de 5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-nitropiridina (1,0 g, 4,78 mmoles) en una mezcla de metanol (10 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,10 g, 10 % p/p, 50 % de humedad). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de gas H₂ durante 3 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo (2 × 25 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,22 g, 44 %) como un sólido. LCMS: *m/z* = 180,3 [M+1].

Método 9



Clorhidrato de (S)-4-(1-aminopropan-2-il)benzonitrilo

Método 9, etapa 1. (E,Z)-3-(4-Cianofenil)but-2-enoato de etilo:

A una disolución con agitación de *tert*-butóxido de potasio (10,09 g, 89,7 mmoles) en THF seco (90 ml) se añadió fosonoacetato de trietilo (20,08 g, 89,7 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. La reacción se calentó entonces hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió 4-acetilbenzonitrilo (10,0 g, 69,0 mmoles) como una disolución en THF (50 ml) y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 3 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 3-4 con HCl 1 N. El THF se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (8,5 g, 58 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1.5 H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 2.21 (s, 1.5 H), 2.60 (s, 3H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.01 (s, 0.5 H), 6.19 (s, 1H), 7.30-7.71 (m, 6 H).

Método 9, etapa 2. 3-(4-Cianofenil)butanoato de etilo:

A una disolución con agitación de (E,Z) 3-(4-cianofenil)but-2-enoato de etilo (8,0 g, 37,2 mmoles) en metanol: acetato de etilo (1:4, 140 ml) se añadió Pd/C (0,8 g, 10 % p/p, 50 % de humedad). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (4,5 g, 56%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.62 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 2H), 3.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2 H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Método 9, etapa 3. Ácido 3-(4-cianofenil)butanoico:

A una disolución con agitación de 3-(4-cianofenil)butanoato de etilo (4,5 g, 20,71 mmoles) en una mezcla de MeOH : THF : H₂O (4:2:1, 100 ml) se añadió LiOH (3,48 g, 82,95 mmoles) a 5 °C a 10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), el disolvente de reacción se evaporó. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con HCl concentrado. El precipitado que se formó se separó por filtración proporcionando compuesto del título (3,8 g, 97 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (d, *J* = 6.8, 3H), 2.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (q, *J* = 7.2, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.15 (s, 1H).

Método 9, etapa 4. (2-(4-Cianofenil)propil)carbamato de *tert*-butilo:

A una disolución con agitación de ácido 3-(4-cianofenil)butanoico (5,0 g, 26,45 mmoles) en *tert*-butanol (65 ml) se añadió trietilamina (11,0 ml, 79,36 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la mezcla de reacción hasta 5-10 °C y se añadió DPPA (12,30 g, 44,97 mmoles) gota a gota. Después de la formación de acilazida, la reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (4,5 g, 66 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, -NH), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

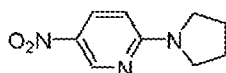
Método 9, etapa 5. Clorhidrato de 4-(1-aminopropan-2-il)benzonitrilo

A una disolución con agitación de (2-(4-cianofenil)propil)carbamato de *tert*-butilo (4,5 g, 17,29 mmoles) en metanol (9 ml) se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (10,8 ml, 2,4 vol.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (2,81 g, 83 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.15-3.26 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.21 (s, 3H). LCMS: *m/z* = 161.6 [M+1].

Método 9, etapa 6. 4-(1-Aminopropan-2-il)benzonitrilo:

Se trató clorhidrato de 4-(1-aminopropan-2-il)benzonitrilo con una disolución acuosa de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml) para obtener el compuesto en bruto como un líquido que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 90:10) proporcionando el compuesto racémico del título como un aceite denso (2,29 g, 83 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H). LCMS: *m/z* = 161.5 [M+1]. La amina racémica se puede resolver en el compuesto enantiopuro del título por SFC quiral preparativa usando una columna CHIRALPAK AD-H (250 mm, 50 mm, 5 micrómetros; fase móvil 25 % de acetonitrilo:metanol:dimetilamina (80:20:0,1) en 75 % de CO₂). El isómero eluyente temprano ha sido asignado inequívocamente como (S)-4-(1-aminopropan-2-il)benzonitrilo obteniéndose estructuras cocrystalinas de rayos X de una forma truncada de p300 con tanto el ejemplo 22 (isómero 1; (S)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida) como el ejemplo 33 (isómero 4; (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)-propil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida).

Método 10

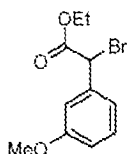


5-Nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina

Método 10. 5-Nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina:

A una disolución con agitación de 2-bromo-5-nitro piridina (0,5 g, 2,46 mmoles) en DMSO (2 ml) se añadió pirrolidina (0,262 g, 3,69 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 1 hora en el microondas. Después de finalizar la reacción, se añadió agua helada (15 ml) y el precipitado resultante se filtró a través de un embudo Buchner obteniéndose el compuesto en bruto. El compuesto en bruto resultante se purificó por trituración usando n-hexanos (10 ml) proporcionando el compuesto del título (0,370 g, 77 %). LCMS: *m/z* = 194,01 [M+1].

Método 11



2-Bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de etilo

Método 11, etapa 1. 2-(3-Metoxifenil)acetato de etilo:

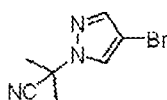
A una disolución con agitación de ácido 3-metoxi-2-fenilacético (5 g, 30 mmoles) en etanol absoluto (50 ml), se añadió ácido sulfúrico (0,3 ml) a 0 °C y mezcla de reacción se sometió a reflujo a 70 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se monitorizó con CCF. Después de finalizar la reacción, el etanol se retiró por evaporación a presión reducida. Entonces mezcla de reacción se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con

DCM (2 × 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (3,82 g, 81 %) como un líquido incoloro. LCMS: *m/z* = 195,26 [M+1].

Método 11, etapa 2. 2-Bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de etilo:

Una mezcla de 2-(3-metoxifenil)acetato de etilo (0,5 g, 2,5 mmoles), N-bromosuccinamida (0,50 g, 2,80 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropanitrilo) (0,02, 0,12 mmoles) en CCl₄ (10 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con *n*-hexanos y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,8 g, 99 %) como un líquido amarillento. LCMS: *m/z* = 273,2 [M+1].

Método 12



2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo

Método 12, etapa 1. 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo:

A una disolución con agitación de 4-bromo-1H-pirazol (3,0 g, 20,41 mmoles) en DMF seca (30 ml) se añadió Cs₂CO₃ (19,95 g, 61,23 mmoles) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (3,96 ml, 30,61 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con agua fría en hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (3,0 g, 60 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.76 (s, 6H), 4.63 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

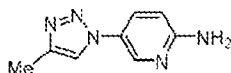
Método 12, etapa 2. 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida:

Se cargó un autoclave secado en estufa con 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo (1,0 g, 4,05 mmoles) y CaCl₂ (0,5 g, 4,46 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se purgó gas NH₃ en ella. A continuación, la reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,55 g, 59 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.70 (s, 6H), 6.96 (s, NH, 1H), 7.22 (s, NH, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

Método 12, etapa 3. 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanonitrilo:

Se calentó una disolución de 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida (0,5 g, 2,16 mmoles) en POCl₃ (5 ml) hasta 90 °C durante 1,5 horas. Después de finalizar la reacción (confirmada por CCF), la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 20 ml), se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,35 g, 75 %) como un sólido ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.98 (s, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Método 13



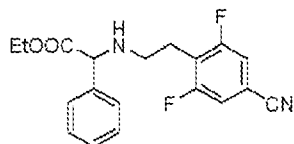
5-(4-Metil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)piridin2-amina

Método 13. 5-(4-Metil-1H-1, 2, 3-triazol-1-il)piridin2-amina:

Se combinaron 5-yodo-2-aminopiridina (0,5 g, 2,28 mmoles), NaN₃ (0,22 g, 3,41 mmoles), K₂CO₃ (0,38 g, 2,76 mmoles), CuSO₄·5H₂O (0,06 g, 0,23 mmoles), ascorbato de sodio (0,09 g, 0,46 mmoles), L-prolina (0,06 g, 0,46 mmoles) y ácido 2-butinoico (0,28 g, 3,41 mmoles) en DMSO (6 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron

sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida dando un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,25 g, 71 %). LCMS: m/z = 176,1 [M+1].

Método 14



2-((4-Ciano-2,6-difluorofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo

Método 14, etapa 1. (E)-3,5-Difluoro-4-(2-metoxivinil)benzonitrilo:

A una disolución con agitación de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (1,47 g, 4,31 mmoles) en THF (6 ml), se añadió carbonato de potasio (0,594 g, 4,31 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esto se añadió 3,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (0,6 g, 3,59 mmoles) a temperatura ambiente y se calentó a reflujo a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,24 g, 34 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.72-7.72 (m, 2H), 6.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).

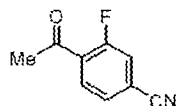
Método 14, etapa 2. 3,5-Difluoro-4-(2-oxoetil)benzonitrilo:

Se disolvió (E)-3,5-difluoro-4-(2-metoxivinil)benzonitrilo (0,120 g, 0,614 mmoles) en THF (3 ml) y se le añadió HCl 6 N (0,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto en bruto del título que se usó en la siguiente etapa sin más purificación (0,120 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.71 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 2H), 4.10 (s, 2H).

Método 14, etapa 3. 2-((4-Ciano-2,6-difluorofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo

A una disolución de 3,5-difluoro-4-(2-oxoetil)benzonitrilo (0,120 g, 0,66 mmoles) y 2-amino-2-fenilacetato de etilo (0,171 g, 0,79 mmoles) en una mezcla de 1:1 de metanol:DCE (4 ml), se añadió ácido acético (4 gotas) seguido por tamices moleculares en polvo (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se añadió cianoborohidruro de sodio (0,061 g, 0,99 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,1 g, 44 %). LCMS: m/z = 345,5 [M+1].

Método 15



4-Acetil-3-fluorobenzonitrilo

Método 15, etapa 1. 4-Ciano-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida:

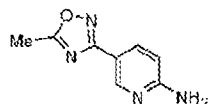
A una disolución con agitación de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (15 g, 90,84 mmoles) en DMF (100 ml), se añadieron HATU (51,81 g, 136,36 mmoles) y DIPEA (58,70 g, 454,21 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta se añadió clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (26,60 g, 272,7 mmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (12,5 g, 66 %). LCMS: m/z = 209,1 [M+1].

Método 15, etapa 2. 4-Acetil-3-fluorobenzonitrilo:

A una disolución con agitación de 4-ciano-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (15 g, 72,11 mmoles) en THF (150 ml), se añadió bromuro de metilmagnesio (154,53 ml, 1,4 M en 3:1 de THF:tolueno, 216,34 mmoles) gota a gota a 0 °C y

se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua helada (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (8,1 g, 69 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05-8.07 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 2.62 (s, 3H).

Método 16



5-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina

Método 16, etapa 1. N-(5-Cianopiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida:

A una disolución con agitación de 6-aminonicotinonitrilo (1 g, 8,39 mmoles) en piridina seca (30 ml) se añadió cloruro de *para*-tosilo (3,2 g, 16,7 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se trató con agua (25 ml). Los precipitados obtenidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (25 ml) proporcionando el compuesto del título puro (1,1 g, 50 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.36 (s, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.78-7.88 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 8.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 11.89 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 274.26 [M+1].

Método 16, etapa 2. (Z)-N'-Hidroxi-6-((4-metilfenil)sulfonamido)-nicotinimidamida:

Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (0,106 g, 1,53 mmoles) y carbonato de potasio (0,11 g, 0,80 mmoles) en agua (2 ml) se añadió a una disolución de N-(5-cianopiridin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (0,2 g, 0,732 mmoles) en etanol (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con agua (10 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título puro (0,14 g, 62 %). LCMS: *m/z* = 307,61 [M+1].

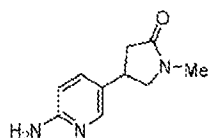
Método 16, etapa 3. 4-Metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)benceno-sulfonamida:

A una disolución con agitación de (Z)-N'-hidroxi-6-((4-metilfenil)sulfonamido)-nicotinimidamida (0,72 g, 2,35 mmoles) en DMSO (15 ml) se añadió acetato de etilo (0,35 ml, 3,52 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A esto, se añadió polvo de NaOH (0,141 g, 3,52 mmoles) en una porción. Después de finalizar reacción, la reacción se inactivó con agua helado (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,25 g, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.36 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.21 (dd, J = 8.8 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 11.74 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 331.66 [M+1].

Método 16, etapa 4. 5-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina:

Se recogió 4-metil-N-(5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)bencenosulfonamida (0,25 g, 0,75 mmoles) en un vial y se añadió H₂SO₄ conc. (2,5 ml) a 0 °C. Después de finalizar reacción, la reacción se vertió en una disolución enfriada de 50 % de NaOH (ac.). El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua enfriada (20 ml). El sólido se secó a alto vacío proporcionando el compuesto del título (0,12 g, 90 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.60 (s, 3H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 8.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H). LCMS: *m/z* = 177.51 [M+1].

Método 17



4-(6-Fluoropiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona

Método 17, etapa 1. 4-Hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo:

A una disolución con agitación de (*terc*-butoxicarbonil)glicina (0,5 g, 2,85 mmoles) en DCM se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (0,62 g, 4,28 mmoles) y DMAP (0,52 g, 4,28 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió EDC·HCl (0,82 g, 4,28 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), 20 % de disolución acuosa de ácido cítrico (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó obteniéndose el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se sometió a reflujo en acetato de etilo (50 ml) durante 1 hora. After 1 hour, reaction mixture was concentrated to get pure desired compound (0.5 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.45-1.47 (m, 9H), 4.16 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 12.17 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 144.25 [M-56].

Método 17, etapa 2. 2-Oxo-4-(tosiloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una disolución con agitación de 4-hidroxi-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,5 g, 2,51 mmoles) en DCM (25 ml) se añadió DIPEA (0,86 ml, 5,02 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadió cloruro de *para*-tosilo (0,47 g, 2,51 mmoles) en porciones a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,42 g, 48 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.44 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 8.01-8.03 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 298.36 [M-56].

Método 17, etapa 3. 4-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo:

A una mezcla de 2-oxo-4-(tosiloxi)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,83 mmoles) ácido y (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,598 g, 4,24 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) se añadió el complejo Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,41 g, 0,56 mmoles) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió disolución 2 M de carbonato sódico (10 ml) y la mezcla de reacción se purgó con argón gas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna proporcionando el compuesto del título (0,36 g, 57 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.52 (s, 9H), 4.84 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 223.07 [M-56].

Método 17, etapa 4. 4-(6-Fluoropiridin-3-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona:

A una disolución con agitación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 5,39 mmoles) en DCM (25 ml) se añadió TFA (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se destiló conjuntamente con tolueno dos veces proporcionando el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: *m/z* = 179,16 [M+1].

Método 17, etapa 5. 4-(6-Fluoropiridin-3-il)pirrolidin -2-ona:

A una disolución con agitación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (0,25 g, 1,40 mmoles) en metanol (2,5 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,25 g, 50 % de humedad). A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El eluyente se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,16 g, 44 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.33-2.40 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.19 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 181.16 [M+1].

Método 17, etapa 6. 4-(6-Fluoropiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona:

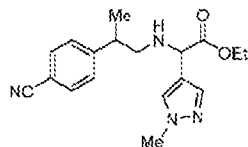
A una disolución con agitación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (0,16 g, 0,88 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió 60 % de NaH (0,053 g, 1,32 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió yodometano (0,25 g, 1,77 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua fría (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,12 g, 70 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.38-2.44 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.19 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 195.56 [M⁺+1].

Método 17, etapa 7. 4-(6-Aminopiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona:

Se agitó una disolución de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (0,30 g, 1,54 mmoles) en disolución de hidróxido de amonio (3 ml) a 140 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título (0,10 g, 34 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.23-2.29 (m, 1H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.58-3.62 (m,

1H), 5.79 (s, 2H, -NH₂), 6.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (*dd*, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). LCMS: *m/z* = 192.20 [M+1].

Método 18



2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato de etilo

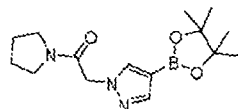
Método 18, etapa 1. Ácido 2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ácido acético:

A una disolución con agitación de clorhidrato de 4-(1-aminopropan-2-il)benzonitrilo (5 g, 30,86 mmoles) en DCM (75 ml) se añadieron TEA (3,12 g, 30,86 mmoles), ácido 2-oxoacético (2,28 g, 30,86 mmoles) y ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il) borónico (3,80 g, 30,86 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de eso, se añadió HFIP (13,48 g, 80,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se agitó con DCM:pentano (3:7; 150 ml) durante 30 minutos. Un precipitado sólido que se filtró en un embudo Büchner y se lavó con *n*-pentano proporcionó el compuesto del título (5,5 g, 59 %). LCMS: *m/z* = 299 [M+1].

Método 18, etapa 2. 2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato de etilo:

Una mezcla de ácido 2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acético (5 g, 16,77 mmoles) en DMF (100 ml) se calentó a 80 °C hasta que la mezcla de reacción se volvió una disolución transparente. Se añadieron K₂CO₃ (5,79 g, 41,94 mmoles) y yoduro de etilo (2,61 g, 16,77 mmoles) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió rápidamente con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (2,5 g, 45 %) como un líquido denso. LCMS: *m/z* = 327,7 [M+1].

Método 19



1-(Pirrolidin-1-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona

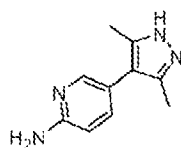
Método 19, etapa 1. 2-Cloro-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona:

Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (3,4 ml, 42,18 mmoles) a una disolución con agitación de pirrolidina (2 g, 28,12 mmoles) y trietilamina (11,7 ml, 84,36 mmoles) en DCM (20 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en disolución 1 N de HCl frío (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (1,1 g, 26 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.30 (s, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H). LCMS: *m/z* = 148.05 [M+1].

Método 19, etapa 2. 1-(Pirrolidin-1-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona:

A una disolución con agitación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,943 g, 4,86 mmoles) en DMF seca (10 ml) se añadió NaH (0,213 g, 60 %, 5,34 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A esto se añadió 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (1,0 g, 7,29 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en helado agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,81 g, 58 %). LCMS: *m/z* = 306,28 [M+1].

Método 20

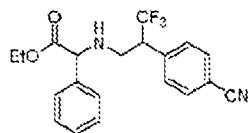


5-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

5 **Método 24, etapa 1. 5-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina:**

Una disolución con agitación de 4-(6-aminopiridin-3-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,3 g, 1,04 mmoles) en DCM (3 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió HCl (2,2 ml, 8,79 mmoles; 4 M en 1,4-dioxano) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida obteniéndose el producto en bruto. El producto en bruto se trituró usando *n*-pentano (3 × 5 ml) y el sólido se separó por filtración proporcionando el compuesto del título (175 mg, 75 %). LCMS: $m/z = 189,21$ [M+1].

15 **Método 21**



2-((2-(4-Cianofenil)-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-fenilacetato de etilo

20 **Método 21, etapa 1. 4-(2,2,2-Trifluoroacetil)benzonitrilo:**

A una disolución con agitación de 4-cianobenzoato de metilo (1,5 g, 9,31 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió trifluorometiltrimetilsilano (1,98 g, 13,97 mmoles) y fluoruro de cesio (0,14 g, 0,93 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5-6 con HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió TBAF (9,31 ml, 1 M en THF, 9,31 mmoles) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (1 g, 51 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

Método 21, etapa 2. (Z)-3-(4-Cianofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo:

35 A una disolución con agitación de *terc*-butóxido de potasio (0,12 g, 1,1 mmoles) en THF seco (4 ml) se añadió fosfonoacetato de trietilo (0,27 g, 1,1 mmoles) a -5 a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. A continuación, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Se añadió 4-(2,2,2-trifluoroacetil)benzonitrilo (0,2 g, 0,92 mmoles) en THF (2 ml) a la mezcla de reacción y reacción se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó de 3 a 4 con HCl 1 N y entonces se retiró el THF a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,1 g, 37 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.08-4.14 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H).

45 **Método 21, etapa 3. 3-(4-Cianofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo:**

50 A una disolución con agitación de (Z)-3-(4-cianofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (0,1 g, 0,37 mmoles) en 1:4 de metanol:acetato de etilo (1,5 ml) se añadió cuidadosamente Pd/C (0,02 g, 20 % p/p, 50 % de humedad). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo (2 × 10 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,1 g, cuantitativo). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.13-3.15 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.27-4.33 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

55 **Método 21, etapa 4. Ácido 3-(4-cianofenil)-4,4,4-trifluorobutanoico:**

A una disolución con agitación de 3-(4-cianofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo (0,28 g, 1,03 mmoles) en una mezcla de MeOH:THF:H₂O (4:2:1, 10 ml) se añadió EtOH·H₂O (0,08 g, 1,93 mmoles) a 5 a 10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación se retiraron los disolventes orgánicos por evaporación. El material en bruto se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con HCl concentrado. El compuesto deseado precipitó durante este proceso y el producto sólido se separó por filtración proporcionando compuesto del título (0,2 g, 74%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 12.52 (s, 1H).

10 **Método 21, etapa 5. (2-(4-Cianofenil)-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo:**

A una disolución con agitación de ácido 3-(4-cianofenil)-4,4,4-trifluorobutanoico (0,5 g, 2,05 mmoles) en terc-butanol (5 ml) se añadió trietilamina (0,86 ml, 5,96 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10 °C y se añadió DPPA (0,96 g, 3,49 mmoles) gota a gota. Después de formación de la acilazida como se confirmó por CCF (después de 1 hora), la reacción se agitó a 90 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,3 g, 46 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.33 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 2H), 6.91 (t, J = 5.2 Hz, 1H, -NH), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

20 **Método 21, etapa 6. Clorhidrato de 4-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzonitrilo:**

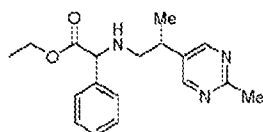
A una disolución con agitación de (2-(4-cianofenil)-3,3,3-trifluoropropil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,31 mmoles) en metanol (1 ml) se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (0,24 ml, 2,4 vol.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,05 g, 63 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.52-3.57 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.36 (s, 3H, -HCl). LCMS: m/z = 215.1 [M+1].

30 **Método 21, etapa 7. 2-((2-(4-Cianofenil)-3,3,3-trifluoropropil)amino)-2-fenilacetato de etilo:**

Una mezcla de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo (0,40 g, 1,44 mmoles), clorhidrato de 4-(3-amino-1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzonitrilo (0,3 g, 1,20 mmoles) y trietilamina (0,58 ml, 4,20 mmoles) en DMF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,40 g, 76 %) como un aceite amarillo denso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08-1.11 (m, 3H), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 3H), 4.01-4.11 (m, 3H), 4.40-4.47 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.88 (t, J = 8 Hz, 2H). LCMS: m/z = 377.62 [M+1].

40

Método 22



45 **2-((2-(2-Metilpirimidin-5-il)propil)amino)-2-fenilacetato de etilo**

Método 22, etapa 1. (Z)-3-(2-metilpirimidin-5-il)but-2-enoato de metilo:

A una disolución con agitación de 5-bromo-2-metilpirimidina (5 g, 28,9 mmoles) en DMF seca (3 ml) se añadió crotonato de metilo (3,75 g, 37,57 mmoles) a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadieron a temperatura ambiente Pd(OAc)₂ (0,64 g, 2,89 mmoles), tri(o-tolil)fosfina (0,88 g, 2,89 mmoles) y trietilamina (4,80 ml, 34,68 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se purgó con argón durante 20 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (1,8 g, 32 %) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 8.77 (s, 2H). LCMS: m/z = 193.3 [M+1].

55

60 **Método 22, etapa 2. 3-(2-Metilpirimidin-5-il)butanoato de metilo:**

A una disolución con agitación de (Z)-3-(2-metilpirimidin-5-il)but-2-enoato de metilo (1,8 g, 9,37 mmoles) en 1:1 de metanol: acetato de etilo (20 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,18 g, 10 % p/p, 50 % de humedad) a temperatura ambiente.

60

La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo gas hidrógeno presión 690 kPa (100 psi). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con 1:1 de metanol:acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 66 %). LCMS: $m/z = 195,5$ [M+1].

5

Método 22, etapa 3. Ácido 3-(2-metilpirimidin-5-il)butanoico:

A una disolución con agitación de 3-(2-metilpirimidin-5-il)butanoato de metilo (1,2 g, 6,18 mmoles) en una mezcla de MeOH:THF:H₂O (4:2:1, 10 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,38 g, 9,23 mmoles) a 5 a 10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el disolvente de reacción se evaporó y el residuo resultante se disolvió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con HCl concentrado. El compuesto deseado precipitó durante este proceso y el sólido se separó por filtración proporcionando el compuesto del título (0,6 g, 54 %) como un sólido blanco. LCMS: $m/z = 181,2$ [M+1].

Método 22, etapa 4. (2-(2-Metilpirimidin-5-il)propil)carbamato de *terc*-butilo:

A una disolución con agitación de ácido 3-(2-metilpirimidin-5-il)butanoico (0,6 g, 3,33 mmoles) en *terc*-butanol (6 ml) se añadió trietilamina (1,37 ml, 9,99 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 5-10 °C y se añadió DPPA (1,5 g, 5,45 mmoles) gota a gota. Después de la formación de la acilazida como se confirmó por CCF, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,4 g, 47 %) como un aceite denso. LCMS: $m/z = 252,2$ [M+1].

25

Método 22, etapa 5. Clorhidrato de 2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina:

A una disolución con agitación de (2-(2-metilpirimidin-5-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (0,4 g, 1,59 mmoles) en metanol (4 ml) se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (0,96 ml, 2,4 vol.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,26 g) como sólido. LCMS: $m/z = 152,1$ [M+1].

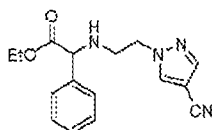
30

Método 22, etapa 6. 2-((2-(2-Metilpirimidin-5-il)propil)amino)-2-fenilacetato de etilo:

Una mezcla de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo (0,37 g, 1,52 mmoles), clorhidrato de 2-(2-metilpirimidin-5-il)propan-1-amina (0,26 g, 1,38 mmoles) y trietilamina (0,41 ml, 3,04 mmoles) en DMF (3 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida obteniéndose el producto en bruto (0,32 g). LCMS: $m/z = 314,6$ [M+1].

40

Método 23



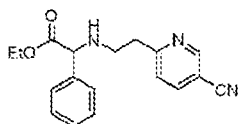
2-((2-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)etil)amino)-2-fenilacetato de etilo

Método 23. 2-((2-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)etil)amino)-2-fenilacetato de etilo:

A una disolución con agitación de 2-((2-cloroetil)amino)-2-fenilacetato de etilo (0,10 g, 0,413 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió K₂CO₃ (0,114 g, 0,827 mmoles) a 25 °C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,046 g, 0,496 mmoles) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (15 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,050 g, 40 %). LCMS: $m/z = 299,76$ [M+1].

55

Método 24

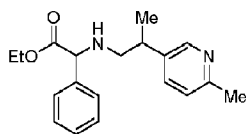


2-((2-(5-Cianopiridin-2-il)etil)amino)-2-fenilacetato de etilo**Método 24, etapa 1. 6-Vinilnicotinonitrilo:**

Se purgó una mezcla de 6-bromonicotinonitrilo (2,0 g, 10,92 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (2,5 g, 16,39 mmoles) y carbonato sódico (1,4 g, 13,50 mmoles) en 4:1 de dioxano:agua (25 ml) durante 20 minutos con argón. A la mezcla de reacción, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,63 g, 0,54 mmoles) y la purga con argón continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,7 g, 49 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 131.3 [M+1].

Método 24, etapa 2. 2-((2-(5-Cianopiridin-2-il)etil)amino)-2-fenilacetato de etilo:

A una disolución con agitación de 6-vinilnicotinonitrilo (0,20 g, 15,0 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió trietilamina (2,0 ml, 15,0 mmoles) y 2-amino-2-fenilacetato de etilo (0,30 g, 16,7 mmoles) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,3 g, 40 %). *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.03-3.11 (m, 3H), 4.12-4.26 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 7H), 7.89 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), LCMS: *m/z* = 310.36 [M+1].

Método 25**2-((2-(6-Metilpiridin-3-il)propil)amino) -2-fenilacetato de etilo****Método 25, etapa 1. 2-Metil-5-(prop-1-en-2-il)piridina:**

Se purgó una mezcla de 5-bromo-2-metilpiridina (2,0 g, 11,62 mmoles), isopropenil trifluoroborato de potasio (2,5 g, 17,43 mmoles) y carbonato de cesio (11,3 g, 34,88 mmoles) en 4:1 de isopropanol: agua (50 ml) durante 20 minutos con argón. A la mezcla de reacción, se añadió Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,84 g, 1,16 mmoles) y la purga con argón continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (1,03 g, 49 %) como un sólido. LCMS: *m/z* = 134,5 [M+1].

Método 25, etapa 2. (E)-2-Metil-5-(1-nitroprop-1-en-2-il)piridina:

A una disolución con agitación de 1-cloro-4-(prop-1-en-2-il)benceno (0,5 g, 3,73 mmoles) en DCE seco (5,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió AgNO₂ (1,72 g, 11,19 mmoles), TEMPO (0,23 g, 1,49 mmoles), tamices moleculares de 4Å (1,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml). La mezcla entonces se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con diclorometano (50 ml). La mezcla se concentró entonces a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,4 g, 30 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: *m/z* = 179,5 [M+1].

Método 25, etapa 3. 2-(6-Metilpiridin-3-il)propan-1-amina:

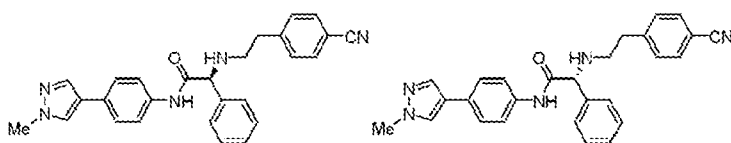
A una disolución de (E)-1-cloro-4-(1-nitroprop-1-en-2-il)benceno (0,45 g, 2,52 mmoles) en THF seco (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió LAH (5,0 ml, 1 M en THF, 5,05 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,35 g) como un aceite amarillo. Este se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Método 25, etapa 4. 2-((2-(6-Metilpiridin-3-il)propil)amino)-2-fenilacetato de etilo:

Una mezcla de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo (0,37 g, 1,55 mmoles), 2-(6-metilpiridin-3-il)propan-1-amina (0,35 g, 2,32 mmoles) y trietilamina (0,58 ml, 3,10 mmoles) en DMF (5 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,15 g, 20%). LCMS: $m/z = 313,1 [M+1]$.

Esquema 1

Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 1 estuvieron disponibles comercialmente o se prepararon usando los métodos 1 a 3.

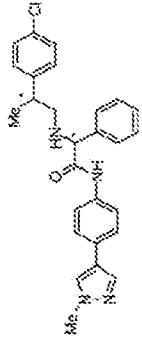
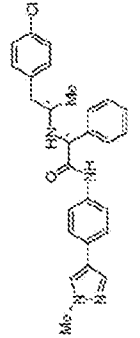

Ejemplo 1**(S)- y (R)-2-((4-Cianofenil)amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida****Esquema 1. (S)- y (R)-2-((4-Cianofenil)amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida:**

Una mezcla de 2-bromo-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida (0,5 g, 1,35 mmoles), clorhidrato de 4-(2-aminoetil)benzonitrilo (0,296 g, 2,7 mmoles) y TEA (0,6 ml, 4,05 mmoles) en DMF (5 ml) se calentó durante 2 horas a 60 °C. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,35 g, 59 %) en forma racémica.

El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK AD-H; 30 % (50:50 de ACN:IPA en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.76-2.78 (m, 2H), 2.86-2.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 6H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.04 (s, 1H). LCMS: $m/z = 436.5 [M + 1]$. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.76-2.79 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 6H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). LCMS: $m/z = 436.5 [M + 1]$.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados. Los isómeros separados para cada compuesto se enumeran en el orden en el que eluyen. Por ejemplo, en casos donde existen dos isómeros, el isómero 1 es el isómero que eluye más rápido y el isómero 2 es el isómero que eluye más lento. En casos donde existen cuatro isómeros, el isómero 1 es el isómero que eluye más rápido, seguido del isómero 2, luego el isómero 3, y luego el isómero 4. Además, cuando se enumera más de una columna quiral, las columnas se usan en orden secuencial como se enumera. Por ejemplo, si se enumeran tres columnas para la purificación de un compuesto con 2 estereocentros, la primera se usó para separar la mezcla en dos mezclas, de estereoisómeros 1 y 2 y estereoisómeros 3 y 4. La mezcla de estereoisómeros 1 y 2 se separaron entonces adicionalmente en el estereoisómero puro por la segunda columna enumerada y la mezcla de estereoisómeros 3 y 4 se separaron en los estereoisómeros puros por la tercera columna enumerada. En algunos casos, una única columna quiral puede resolver los cuatro estereoisómeros. Además, una columna puede resolver la mezcla en estereoisómero puro 1, estereoisómero puro 2, y una mezcla de estereoisómeros 3 y 4 y una segunda columna quiral se usa para resolver la mezcla. La representación estereoquímica (es decir, R o S) de cada isómero de un compuesto no se dibuja en la tabla, sino que se nombra para dejar claro que se pretende admitir ambos. El (Los) átomo(s) de carbono quiral(es) se designan por el asterisco (*). En algunos casos, los elementos estructurales quirales se usan para preparar compuestos con múltiples estereocentros y todavía no se han preparado ciertos estereoisómeros. En los casos en que se conozca la estereoquímica de un estereocentro, se indicará como tal y los demás estereocentros que no se hayan asignado inequívocamente se designarán con un asterisco (*). En los casos donde un compuesto es racémico, no se ha indicado como tal. En un aspecto, la presente divulgación se refiere a la forma racémica de cualquier compuesto descrito en el presente documento. Estas convenciones se seguirán a lo largo de toda la solicitud.

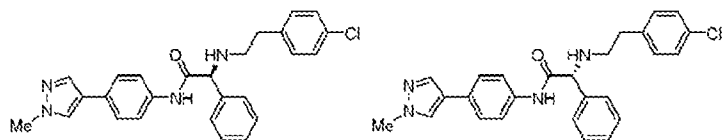
Tabla 1

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral; Fase móvil
2		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-clorofenil)propanil)amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc. 459,2. Hallado 459,4, 459,2, 459,5 y 459,5	CHIRALPAK AD-H; 30 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
3		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((1-(4-clorofenil)propan-2-il)amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc. 459,2. Hallado 459,5, 459,5, 459,5 y 459,5	1-CHIRALCEL IC; 25 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
4		(S)- y (R)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-((4-sulfamofenil)amino)acetamida	Calc. 490,6. Hallado 490,5 y 490,5	2-CHIRALPAK AD-H; 40 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
1				
2				

Esquema 2

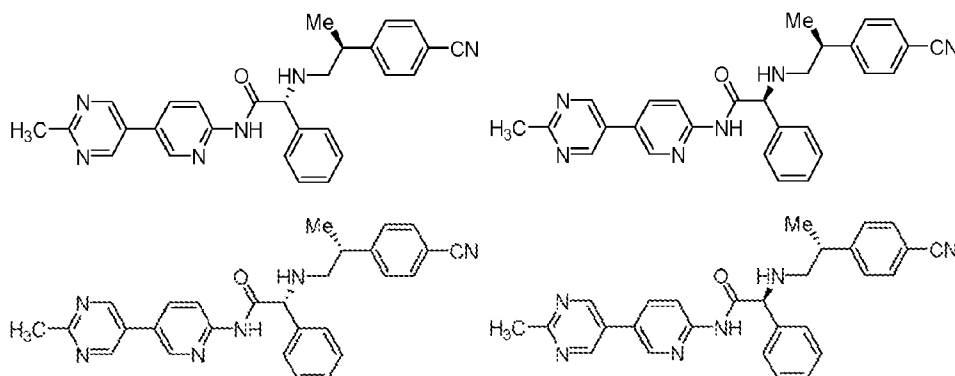
Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 2 estuvieron disponibles comercialmente o se prepararon usando los métodos 1 a 3.

5

Ejemplo 5**10 (S)- y (R)-2-((4-Clorofenetil)amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida****Esquema 2. (S)- y (R)-2-((4-Clorofenetil)amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida:**

Una mezcla de N-(4-bromofenil)-2-((4-clorofenetil)amino)-2-fenilacetamida (0,2 g, 0,90 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,205 g, 0,99 mmoles) y carbonato de cesio (0,9 g, 2,69 mmoles) en 4:1 de dioxano:agua (5 ml) se purgó durante 20 minutos con argón. Se añadió precatalizador de S-Phos Pd G3 (0,070 g, 0,089 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 2 horas. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,090 g, 55 %) en forma racémica.

El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK IB; 30% (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.68-2.78 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.37 (m, 4H), 7.44 - 7.49 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.01 (s, 1H). LCMS: m/z = 445.57 [M+1]. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72-2.78 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 3H), 7.33 - 7.37 (m, 4H), 7.44 - 7.54 (m, 6H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.01 (s, 1H). LCMS: m/z = 445.62 [M+1].

Ejemplo 6**35 (S,S)-, (R,R)-, (S,R)- y (R,S)-2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-N-(5-(2-metilpirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida**

Esquema 3, etapa 1. 2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-N-(5-(2-metilpirimidin-5-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida: Una mezcla de N-(5-bromopiridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida (0,300 g, 0,66 mmoles), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (0,293 g, 1,33 mmoles) y carbonato de cesio (0,650 g, 2,0 mmoles) en dioxano : agua (4:1, 7,5 ml) se desgasificó con argón gas durante 20 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,049 g, 0,066 mmoles) y la desgasificación continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título (0,270 g, 78 %) como un sólido blanquecino en forma racémica.

50

El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral CHIRALCEL OX-H; 30 % (30:70 ACN:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA), a continuación (CHIRALCEL OJ-H; 25 % (MeOH) en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El primer enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.69-2.71 (m, 3H), 3.03 - 3.05 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 7H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.12-8.30 (m, 2H), 8.74 (d, *J* = 2 Hz 1H), 9.05 (s, 2H), 10.52 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 463.4 [M+1]; El segundo enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.69-2.71 (m, 3H), 3.03 - 3.05 (m, 1H), 4.50 (d, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 3H), 3.04-3.06 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.49 (m, 7H), 7.77 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.12-8.30 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.54 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 463.6 [M+1]. *z* = 463.4 [M+1]; El segundo enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 3): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.49 (m, 7H), 7.77 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.12-8.30 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 10.55 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 463.5 [M+1]; El cuarto enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 4): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.25-7.49 (m, 7H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14-8.24 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 10.55 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 463.4 [M+1].

Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos 5 y 6 usando los materiales de partida apropiados.

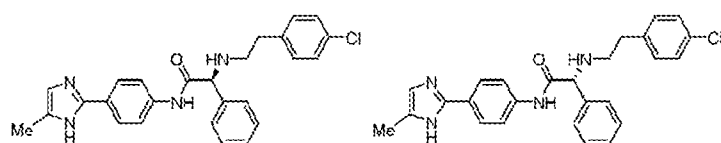
Tabla 2

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
7		(S)- y (R)-N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 423,5, Hallado 423,6 y 423,5	CHIRALCEL OJ-H; 15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
8		(S,S), (S,R), (R,R) y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 509,6, Hallado 509,5, 509,5, 509,9 y 509,9	1-CHIRALPAK IC; 30 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
Isómero 3				
Isómero 4				2-CHIRALPAK IC; 20 % (30:70 de ACN:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA

Esquema 3

Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 3 estuvieron disponibles comercialmente o se prepararon usando los métodos 1 a 3.

Ejemplo 9



(S)- y (R)-2-((4-Clorofenil)amino)-N-(4-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida

Esquema 3, etapa 1. 2-((4-clorofenil)amino)-2-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida:

Una mezcla de N-(4-bromofenil)-2-((4-clorofenil)amino)-2-fenil acetamida (1,5 g, 3,39 mmoles), bis(pinacolato)diborano (1,2 g, 5,09 mmoles) y KOAc (0,83 g, 8,47 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se purgó durante 20 minutos con argón. A esta mezcla, se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,248 g, 0,33 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 90 °C durante 6 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (1,2 g, 72 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28 (s, 12H), 2.69-2.76 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.09 (s, -NH). LCMS: m/z = 491.5 [M+1].

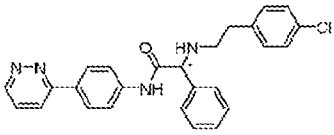
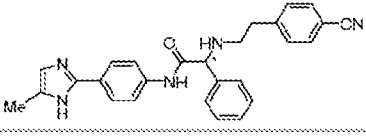
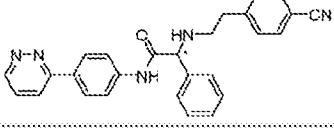
Esquema 3, etapa 2. (S)- y (R)-2-((4-clorofenil)amino)-N-(4-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida:

Una mezcla de 2-((4-clorofenil)amino)-2-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (0,2 g, 0,40 mmoles), 2-bromo-5-metil-1H-imidazol (0,131 g, 0,81 mmoles) y carbonato de cesio (0,332 g, 1,02 mmoles) en 4:1 de dioxano:agua (10 ml) se purgó con argón durante 20 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,029 g, 0,04 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado con irradiación de microondas a 135 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,080 g, 44 %) en forma racémica.

El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK AD-H; (50:50 de ACN:IPA) en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.21 (m, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 6.64-6.88 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 10.08 (s, 1H, -NH), 12.06-12.12 (m, 1H, -NH). LCMS: m/z = 445.4 [M+1]. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.13-2.21 (m, 3H), 2.73-2.77 (m, 4H), 4.37 (s, 1H), 6.64-6.88 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.80 (m, 2H), 10.08 (s, 1H, -NH), 12.06-12.13 (m, 1H, -NH). LCMS: m/z = 445.5 [M+1].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 9 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 3

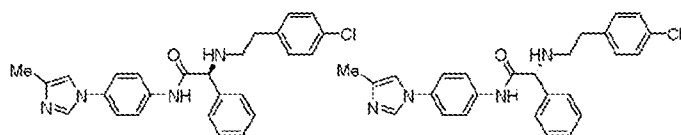
N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
10		(S)- y (R)-2-((4-clorofenil)amino)-2-fenil-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida	Calc. 443,2	CHIRALPAK IC; 45 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 443,3	
Isómero 2			443,4	
11		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(4-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc. 436,3	CHIRALPAK AD-H; 35 % (50:50 de ACN:IPA) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 436,3	
Isómero 2			436,2	
12		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida	Calc. 434,2	CHIRALPAK IC; 40 % (70:30 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 434,3	
Isómero 2			434,3	
13				

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 437,2, Hallado 437,6 y 437,6	CHIRALPAK IB; 35 % (25:75 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2				
14		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 437,2, Hallado 437,5 y 437,4	CHIRALPAK IB; 15 % (50:50 de MeOH:IPA) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
15		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(6-metilpiridazin-3-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 463,6, Hallado 463,8, 463,8, 463,8 y 463,8	1-CHIRALCEL OX-H; 20 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
Isómero 3				
Isómero 4				2-CHIRALPAK IC; 37 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA

Esquema 4

5 Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 4 estuvieron disponibles comercialmente o se prepararon usando los métodos 1 a 3.

Ejemplo 16



10

(S)- y (R)-2-((4-Clorofenil)amino)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-fenilacetamida

Esquema 4. (S)- y (R)-2-((4-Clorofenil)amino)-N-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-fenilacetamida:

15 Una mezcla de N-(4-bromofenil)-2-((4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida (0,15 g, 0,33 mmoles), 4-metil-1H-imidazol (0,14 g, 1,69 mmoles), CuI (0,032 g, 0,16 mmoles) y carbonato de cesio (0,11 g, 0,33 mmoles) en DMF (3 ml) se purgó durante 20 minutos con argón. Se añadió 1-(5,6,7,8-tetra hidroquinolin-8-il)etanona (0,011 g, 0,06 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 135 °C durante 16 horas.

20 Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla se trató con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,1 g, 66 %) en forma racémica.

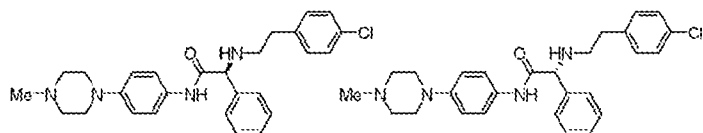
25 El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK OJ-H; 20 % de MeOH en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 4.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66-7.77 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 10.21 (s, -NH). LCMS: m/z = 445.4 [M+1]. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título

se obtuvo como un sólido (Isómero ^2H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2.15 (s, 3H), 2.72-2.82 (m, 4H), 4.40 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66-7.70 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 10.26 (s, -NH). LCMS: $m/z = 445.4$ [M+1].

5 Esquema 5

Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 5 estuvieron disponibles comercialmente o se prepararon usando los métodos 1 a 3.

10 Ejemplo 17



15 (S)- y (R)-2-((4-Clorofenetil)amino)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-fenilacetamida

Esquema 6. (S)- y (R)-2-((4-Clorofenetil)amino)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-fenilacetamida:

Una mezcla de N-(4-bromofenil)-2-((4-clorofenetil)amino)-2-fenilacetamida (0,4 g, 0,79 mmoles), 1-metilpiperazina (0,1 g, 1,01 mmoles) y carbonato de cesio (0,55 g, 1,69 mmoles) en dioxano (4 ml) se purgó durante 20 minutos con argón. Se añadió precatalizador de Brett-Phos Pd G3 (0,061 g, 0,067 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado con irradiación de microondas a 135 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título como un sólido (0,08 g, 25 %) en forma racémica.

El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALCEL OX-H; 35 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.21 (s, 3H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.68-2.77 (m, 5H), 3.04-3.06 (m, 4H), 4.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 11H), 9.83 (s, 1H). LCMS: $m/z = 463.1$ [M+1]. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.23 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.69-2.77 (m, 5H), 3.04-3.06 (m, 4H), 4.33 (s, 1H), 6.86 (d, $J= 8.8$ Hz, 2H), 7.24-7.44 (m, 11H), 9.83 (s, 1H). LCMS: $m/z = 463.5$ [M+1].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 17 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 4

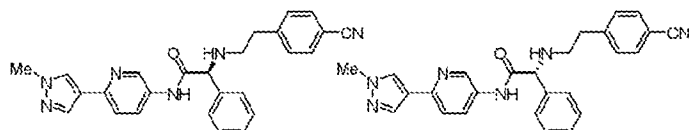
N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
18		(S)- y (R)-2-((4-cianofenetil)amino)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc. 454,3, Hallado 454,5 y 454,5	CHIRALCEL OX-H; MeOH en CO_2 líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				

40 Esquema 6

Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 7 se prepararon generalmente usando los métodos 1 a 3 o estuvieron disponibles comercialmente.

45

Ejemplo 19



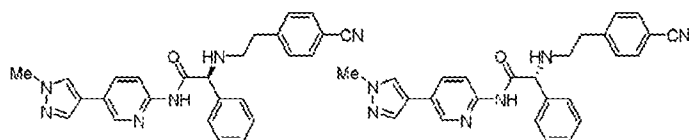
(S)- y (R)-2-((4-Cianofenil)amino)-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-fenilacetamida**Esquema 6, etapa 1. 2-((4-Cianofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo:**

Una mezcla de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo (2,0 g, 8,22 mmoles), clorhidrato de 4-(2-aminoetil)benzonitrilo (2,25 g, 12,33 mmoles) y TEA (2,50 g, 24,66 mmoles) en DMF (20 ml) se calentó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (2,2 g, 86 %) como un aceite amarillo denso. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.62-2.82 (m, 4H), 4.02-4.09 (m, 2H), 4.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H). LCMS: *m/z* = 309.28 [M+1].

Esquema 6, etapa 2, procedimiento 1. (S)- y (R)-2-((4-Cianofenil)amino)-N-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-fenilacetamida:

A una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-amina (250 mg, 1,44 mmoles) y 2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo (531 mg, 1,72 mmoles) en tolueno, se añadió trimetilaluminio (2,9 ml, 2,870 mmoles; 1 M en tolueno) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se enfrió lentamente con agua (20 ml) a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (150 mg, 30 %) en forma racémica.

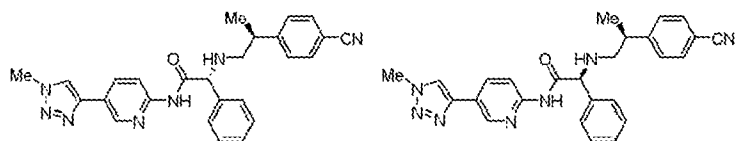
El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK IB; 55% (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.61-2.82 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.57-7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H, -NH). LCMS: *m/z* = 437.24 [M+1]. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.77-2.78 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H, -NH). LCMS: *m/z* = 437.24 [M+1].

Ejemplo 22**(S)- y (R)-2-((4-Cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida****Esquema 6, etapa 2, procedimiento 1. (S)- y (R)-2-((4-Cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida:**

A una disolución con agitación de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (1,0 g, 5,74 mmoles), 2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo (2,12 g, 6,88 mmoles) en tolueno seco (10 ml) se añadió trimetilaluminio (5,8 ml, 2 M en tolueno, 11,48 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,30 g, 12 %) como una mezcla racémica.

El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 14% MeOH en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido (ejemplo 22, isómero 1 en las Tablas 5 y 8 a continuación) del compuesto del título se obtuvo como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.73-2.80 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 437.22 [M+1].

Ejemplo 100

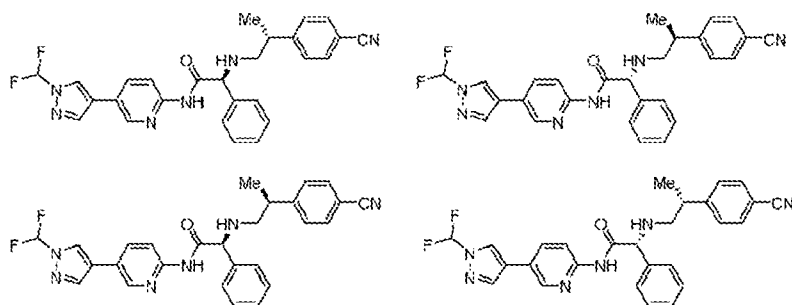


Esquema 6, etapa 2, procedimiento 1. (R,S)-, (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida:

A una disolución con agitación de 5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piridin-2-amina (0,1 g, 0,56 mmoles), se añadió una mezcla 1:1 de 2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetato de (S,R)- y (S,S)-etilo (0,27 g, 0,85 mmoles) en tolueno seco (2 ml) trimetilaluminio (0,6 ml, 2 M en tolueno, 1,13 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando los compuestos del título (0,078 g, 31 %) como una mezcla racémica.

Los compuestos del título se resolvieron por HPLC quiral (CHIRALPAK IC; 10 % (70:30 de IPA: ACN) en *n*-hexanos + 0,1 % de DEA). El enantiómero que eluye más rápido (ejemplo 100, isómero 2 en las Tablas 5 y 8 a continuación) del compuesto del título se obtuvo como un sólido. δ 1.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.51-2.66 (m, 3H), 3.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.47 (m, 7H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.64 (s, 1H). LCMS: m/z = 452.52 = [M+1].

Ejemplo 20



(S,R)-, (R,S)-, (S,S)-, (R,R)-2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida

Esquema 6, etapa 2, procedimiento 2. (S,R)-, (R,S)-, (S,S)-, (R,R)-2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida:

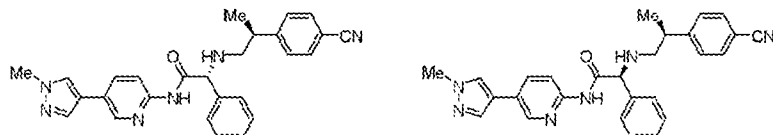
A una disolución con agitación de 5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-yl)piridin-2-amina (0,35 g, 1,67 mmoles), 2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo (0,59 g, 1,83 mmoles) en THF seco (4 ml) se añadió LiHMDS (2 ml, 1 M en THF, 3,34 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando una mezcla de los compuestos del título (0,5 g, 61 %).

La mezcla se resolvió por HPLC quiral (CHIRALCEL OX-H; 45 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA), luego (CHIRALPAK IC; 30 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El primer enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.69-2.71 (m, 3H), 3.03-3.07 (m, 1H), 4.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26-7.49 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.46 (s, 1H). LCMS: m/z = 487.7 [M+1]; El segundo enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.60-2.71 (m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 4.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.49 (m, 7H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.61 (s, 1H). LCMS: m/z = 487.7 [M+1]; El tercer enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 3): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.69 - 2.71 (m, 3H), 3.04 - 3.07 (m, 1H), 4.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.49 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.46 (s, 1H). LCMS: m/z = 487.7 [M+1]; El tercer enantiómero en eluir del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 4): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.62-2.70

(m, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22-7.49 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.02-8.13 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.61 (s, 1H). LCMS: $m/z = 487.7$ [M+1].

Ejemplo 33

5



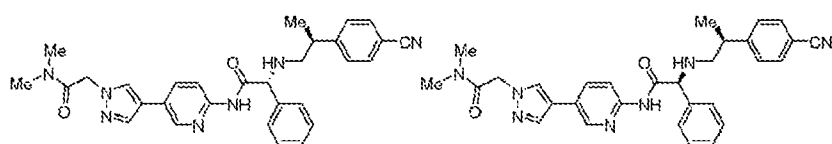
(R,S)-, (S,S)-2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida

10 Esquema 6, etapa 1. 2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetato de (R,S)-, (S,S)-etilo: Una mezcla de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo (9,11 g, 37,5 mmoles), (S)-4-(1-aminopropan-2-il)benzocnitrilo (5,0 g, 31,2 mmoles) y TEA (13,1 ml, 93,7 mmoles) en DMF (50 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando una mezcla de los compuestos del título (7,0 g, 70 %) como un líquido denso.¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 1H), 2.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.26-7.42 (m, 7H), 7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). LCMS: $m/z = 323.6$ [M+1].

20 Esquema 6, etapa 2, procedimiento 2. (R,S)-, (S,S)-2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida A una disolución con agitación de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (2,5 g, 14,4 mmoles), una 1:1 mezcla de (S,R)- y (S,S)-etil 2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetato (7,0 g, 21,7 mmoles) en THF seco (50 ml) se añadió LiHMDS (37 ml, 1 M en THF, 36,2 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando una mezcla de los compuestos del título (5,0 g, 51 %).

30 Los compuestos del título se resolvieron por HPLC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 15 % de MeOH en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) para obtener el isómero que eluye más lento (ejemplo 33, isómero 4 en las Tablas 5 y 8 que siguen).¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.64-2.69 (m, 3H), 3.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24-7.45 (m, 7H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.90 (s, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 10.52 (s, -NH, 1H). LCMS: $m/z = 451.5$ [M+1].

Ejemplo 84



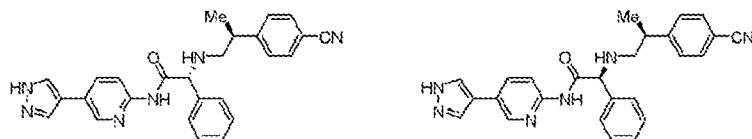
(S,S)-, (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida

Esquema 6, etapa 2, procedimiento 2. (S,S)-, (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida:

45 A una disolución con agitación de 2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida (2,0 g, 8,15 mmoles), una 1:1 mezcla de (S,R)- y (S,S)-etil 2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetato (3,94 g, 12,23 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió LiHMDS (16,3 ml, 1 M en THF, 16,30 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando una mezcla de los compuestos del título (2,5 g, 59 %).

55 La mezcla se resolvió por HPLC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 15 % de MeOH en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido (ejemplo 84, isómero 2 en las Tablas 5 y 8 a continuación) del compuesto del título se obtuvo como un sólido. δ 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 4.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.25-7.46 (m, 7H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.93-8.05 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H). LCMS: $m/z = 522.61$ [M+1].

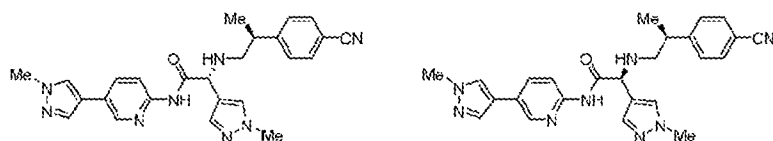
Ejemplo 104

5 **(R,S)-, (S,S)-N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida****Esquema 6, etapa 2, procedimiento 2. (R,S)-, (S,S)-N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida:**

- 10 A una disolución con agitación de 4-(6-aminopiridin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 3,07 mmoles), una mezcla 1:1 de 2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetato de (*S,R*)- y (*S,S*)-etilo (1,38 g, 4,30 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió LiHMDS (7,6 ml, 1M en THF, 7,69 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando una mezcla de los compuestos del título (0,52 g, 40 %).

La mezcla se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK IG; 100% (70:30 de MeOH:ACN) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido (ejemplo 104, isómero 2 en las Tablas 5 y 8 a continuación) del compuesto del título se obtuvo como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.01-3.06 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.25-7.46 (m, 7H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.97-8.04 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.02 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 437.46 [M+1].

Ejemplo 127

**(R,S)-, (S,S)-2-((2-(4-Cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazo1-4-il)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida:**30 **Esquema 6, etapa 2, procedimiento 2. (R,S)-, (S,S)-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida:**

- 35 A una disolución con agitación de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina (1,5 g, 8,61 mmoles), una mezcla 1:1 de 2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetato de (*S,R*)- y (*S,S*)-etilo (3,37 g, 10,33 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió LiHMDS (22,0 ml, 1 M en THF, 21,52 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando una mezcla de los compuestos del título (2,9 g, 74 %).

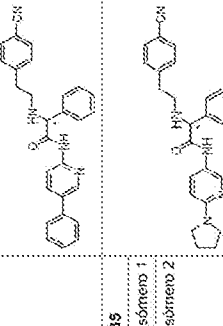
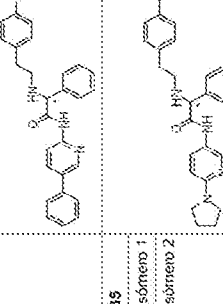
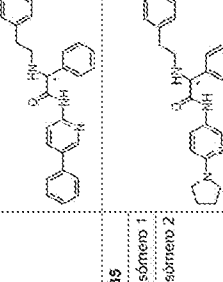
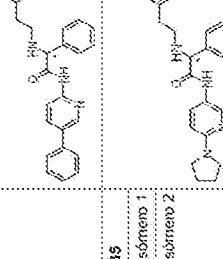
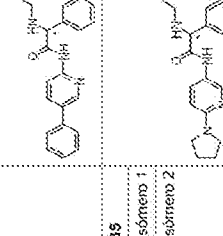
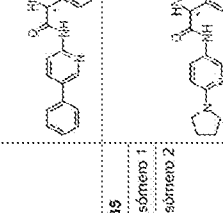
La mezcla se resolvió por HPLC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 10 % de MeOH en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido (ejemplo 127, isómero 4 en las Tablas 5 y 8 a continuación) del compuesto del título se obtuvo como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.97-3.03 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 455.51 [M+1].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para los Ejemplos 19, 22, 100, 20, 33, 84, 104 y 127 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 5

N.º de ejemplo	de Estructura (Métodos y esquemas de preparación)	Nombre de la IIPAC	Masa molar (M _r)	Columna quiral y fase móvil
21		(S)- y (R)-N-(4-(1-(acetilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-clorofenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc.: 490,2 Hallado: 490,5 y 490,5	CHIRALCEL OJ-H; 18 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
22		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 437,2 Hallado: 437,3 y 437,3	CHIRALCEL OJ-H; 15 % (60:50 de ACN: IPA) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
23		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 438,2 Hallado: 438,3 y 438,3	CHIRALCEL OJ-H; 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
24		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc.: 466,2 Hallado: 466,2 y 466,2	CHIRALPAK AD-H; 35 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
25		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc.: 466,2 Hallado: 466,5 y 466,5	CHIRALPAK AD-H; 25 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
26		(S)- y (R)-N-(2-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(4-cianofenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc.: 470,2 Hallado: 470,2 y 470,2	CHIRALPAK IB; 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
27		(S)- y (R)-N-(3-ciano-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-(4-cianofenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc.: 470,2 Hallado: 470,5 y 470,5	CHIRALPAK AD-H; 38 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
28		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 470,2	CHIRALCEL OJ-H;

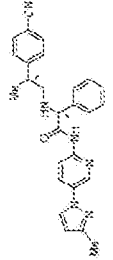
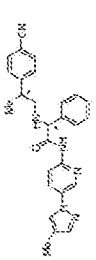
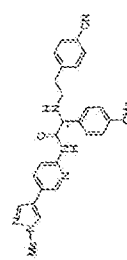
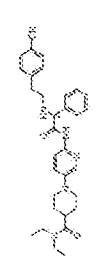
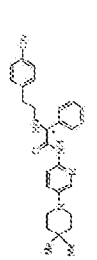
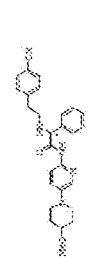
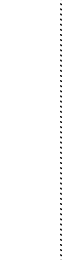
N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nutribre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
Isómero 1		clanofenetil(aminio)-N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	437,2	H; 20 % de MeOH en CO ₂
Isómero 2		clanofenetil(aminio)-N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	437,6 y 437,8	líquido + 0,1 % de DEA
29				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(fluorofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 455,2; Hallado 455,4 y 455,4	CHIRALCEL OX-H;
Isómero 2		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(fluorofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	455,4 y 455,4	40 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
30				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(fenil-N(1)-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazi-3-il)acetamida	Calc. 430,2; Hallado 430,3 y 430,2	CHIRALCEL OX-H;
Isómero 2		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(fenil-N(1)-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-1H-pirazi-3-il)acetamida	430,3 y 430,2	18 % (50:50 de ACN:MeOH) en CO ₂ ; líquido + 0,1 % de DEA
31				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 442,5; Hallado 442,4 y 442,4	CHIRALCEL OX-H;
Isómero 2		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	442,4 y 442,4	80 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
32				
Isómero 1		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 456,3; Hallado 456,3	1-CHIRALCEL OX-H;
Isómero 2		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	456,3	25 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 3		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	456,7	2-CHIRALCEL OX-H; 50 % de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 4		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	456,7	2-CHIRALCEL OX-H; 50 % de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
33				
Isómero 1		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 451,2; Hallado 451,3	1-CHIRALPAK IC;
Isómero 2		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	451,3	40 % (50:50 de IPA; MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 3		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	449,1 y 451,2	2-CHIRALCEL OX-H; 15 % de MeOH en CO ₂ ; líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 4		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	451,2	2-CHIRALCEL OX-H; 15 % de MeOH en CO ₂ ; líquido + 0,1 % de DEA
34				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 433,2; Hallado 433,2	CHIRALPAK IC;
Isómero 2		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2-(metoxazetidil-1-il)piridin-2-il)acetamida	433,2 y 433,2	25 % de MeOH

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta (M+1)	Columna quiral y fase móvil
35		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-fenilacetamida	433.2	CHIRALPAK IB; en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Calc. 426.2; Hallado 426.2 y 426.2	CHIRALCEL OX-H; 30 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 2			426.2 y 426.2	
36		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(5-(4-(2-(piperidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)amino)acetamida	455.3	CHIRALCEL OX-H; 20 % (50:50 de ACH:IPA) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 455.5 y 455.5	
Isómero 2			455.5	
37		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(5-(4-(2-(piperidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)amino)acetamida	426.2	CHIRALCEL OX-H; 15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 426.3 y 426.3	
Isómero 2			426.3	
38		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(5-(4-(2-(piperidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)amino)acetamida	476.2	CHIRALCEL OX-H; 35 % (30:70 de ACH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 476.5 y 476.5	
Isómero 2			476.5	
39		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)-, y (R,S)-2-((2-((4-cianofenil)amino)-4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)amino)acetamida	465.3	1-CHIRALPAK IC; 40 % (50:50 de MeCH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 465.4, 465.4, 465.6 y 465.7	
Isómero 2			465.4	
Isómero 3			465.6 y 465.7	
Isómero 4			465.7	
40		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(5-(4-(2-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida	523.4	2-CHIRALCEL OX-H; 30 % de ACH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA; CHIRALPAK AD-H; 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 523.4 y 523.4	
Isómero 2			523.4 y 523.4	

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la ILPAC	Masa exacta (M+1)	Columna original y fase móvil
				líquido + 0,1 % de DEA
41		(S)- y (R)-2-((4-ciano-2-metilfenilamino)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 451,2 Hallado 451,5 y 451,4	CHIRALCEL OX-H, 55 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
42		(S)- y (R)-2-((4-cianofenilamino)-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 387,2 Hallado 387,4 y 387,4	CHIRALCEL OX-H, líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
43		(S)- y (R)-N-(5-ciclo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((4-cianofenilamino)-2-fenilacetamida	Calc. 471,2 Hallado 471,5 y 471,5	CHIRALCEL OX-H, líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
44		(R)-2-((4-cianofenilamino)-N-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 469,6 Hallado 469,7 y 469,8	CHIRALPAK IC, líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
45		(S)- y (R)-2-((4-cianofenilamino)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 479,2 Hallado 478,8 y 478,7	CHIRALCEL OX-H, líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
46		(S)- y (R)-2-((4-cianofenilamino)-N-(5-ciclobutilpiridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 411,2 Hallado 411,3 y 411,3	CHIRALPAK IB, líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
47		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-6-(5-(1-(2-cianopropil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 504,2 Hallado 504,4, 504,7 y 504,6	1-CHIRALPAK IC, 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
isómero 3				
isómero 4				2-CHIRALPAK AD-H, 35 % de MeOH

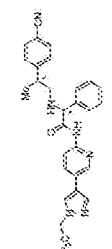
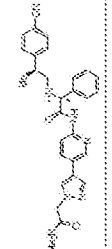
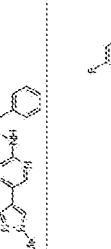
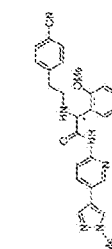
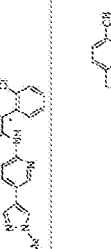
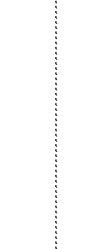

N.º de ejemplo	de: Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
48		(S)- y (R)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((4-metilfenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 426,2. Hallado 426,4 y 426,4	CHIRALCEL OJ-H, en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2			30 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA	
49		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 455,3. Hallado 455,6 y 455,5	CHIRALCEL OJ-H, en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
50		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenil-N-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)acetamida	Calc. 422,3. Hallado 422,6 y 422,3	CHIRALCEL OJ-H, en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
51		(S)- y (R)-2-((2-ciano-4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 471,2. Hallado 471,3 y 471,3	CHIRALCEL OX-H, en 50 % (50:50 de IPA, MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
52		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 491,3. Hallado 491,6 y 491,5	1-CHIRALCEL OX-H, 20 % (50:50 de IPA, MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
Isómero 3				
Isómero 4				
53		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 484,3. Hallado 484,5 y 484,5	CHIRALCEL OX-H, en 85 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				
54		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-N-(5-(1-(terc-butil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 493,3. Hallado 493,6 y 493,6	1-CHIRALCEL OX-H, en 35 % (50:50 de IPA, MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta (M+1)	Columna quiral y fase móvil
Isómero 3		Fenilacetamida	483.4, 483.7 y 483.7	IPA: MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 4		Fenilacetamida	483.4, 483.7 y 483.7	2-CHIRALPAK IC: 30 % (50:50 de IPA:MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
55				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-clorofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 446,2 Hallado 446,5 y 446,5	CHIRALCEL OJ-H
Isómero 2		(S)- y (R)-2-((4-clorofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 438,2 Hallado 438,5 y 438,5	CHIRALPAK IB: MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
56				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-hidroxifenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 438,2 Hallado 438,3 y 438,3	CHIRALCEL OJ-H
Isómero 2		(S)- y (R)-2-((4-hidroxifenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 438,2 Hallado 438,3 y 438,3	CHIRALCEL OJ-H
57				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 430,2 Hallado 430,3 y 430,3	CHIRALCEL OJ-H
Isómero 2		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 430,2 Hallado 430,3 y 430,3	CHIRALCEL OJ-H
58				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-fluorofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 430,2 Hallado 430,3 y 430,3	CHIRALCEL OJ-H
Isómero 2		(S)- y (R)-2-((4-fluorofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 430,2 Hallado 430,3 y 430,3	CHIRALCEL OJ-H
59				
Isómero 1		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-N-(5-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 483,3 Hallado 483,7 y 483,7	1-CHIRALCEL OJ-H
Isómero 2		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-N-(5-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 483,3 Hallado 483,7 y 483,7	1-CHIRALCEL OJ-H
Isómero 3		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-N-(5-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 483,3 Hallado 483,7 y 483,7	1-CHIRALCEL OJ-H
Isómero 4		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-N-(5-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 483,3 Hallado 483,7 y 483,7	1-CHIRALCEL OJ-H
60				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(3-metil-5,6-dihidro-1(2,4-pirazol)4,3-pirazin-7(8H)-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,2 y 483,4	CHIRALCEL OX-H
Isómero 2		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(3-metil-5,6-dihidro-1(2,4-pirazol)4,3-pirazin-7(8H)-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,2 y 483,4	CHIRALCEL OX-H
61				
Isómero 1		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(3-metil-5,6-dihidro-1(2,4-pirazol)4,3-pirazin-7(8H)-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,2 y 483,4	CHIRALCEL OX-H
Isómero 2		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(3-metil-5,6-dihidro-1(2,4-pirazol)4,3-pirazin-7(8H)-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,2 y 483,4	CHIRALCEL OX-H

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta (M+1)	Columna quiral y fase móvil
Isómero 1		((2-(4-cianofenil)propilamino)-N-(5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	451,2	OX-H; 35 % (50:50 de MeOH(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA 2-CHIRALCEL OX-H; 15 % (50:50 de MeOH(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2			451,2	
Isómero 3			451,2 y 451,3	
Isómero 4			451,3	
62		(S,S)-, (S,P)-, (R,P)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-N-(5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 451,2	1-CHIRALCEL OX-H; 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 451,2 y 451,3 y 0,1 % de DEA 2-CHIRALPAK IC; 15 % (30:70 de ACN(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			Hallado 451,4	
Isómero 2			451,2	
Isómero 3			451,3 y 451,3	
Isómero 4	451,3			
63		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-(4-metoxifenil)-N-(5-(3-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 467,2	CHIRALPAK IC; 37 % de MeOH en CO ₂ líquido + 467,5 y 0,1 % de DEA 467,6
Isómero 1			467,2	
Isómero 2	467,5 y 467,6			
64		(S)- y (R)-1-(6-(2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetamido)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiridin-4-carboxamida	Calc. 539,3	CHIRALPAK AD-H; 35 % (50:50 de ACN(IPA) en CO ₂ líquido + 0,3 % de DEA
Isómero 1			539,3	
Isómero 2	539,9 y 539,9			
65		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(4,4-dimetilpiridin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 468,3	CHIRALCEL OX-H; 35 % (50:50 de MeOH(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			468,3	
Isómero 2	468,5 y 468,6			
66		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 470,3	CHIRALCEL OX-H; 45 % (50:50 de MeOH(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			470,3	
Isómero 2	470,5 y 470,5			
67		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 471,2	CHIRALCEL OX-H; 35 % (30:70 de MeOH(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1			471,2	
Isómero 2	471,5 y 471,5			

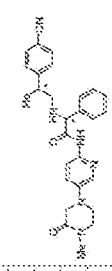
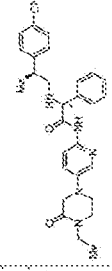
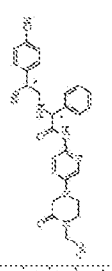
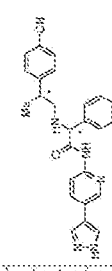
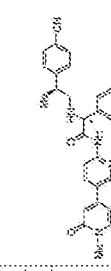

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
			471.3	ACN(IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
68		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 519,2 Hallado 519,5 y 519,9	CHIRALPAK IC;
isómero 1				35 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
isómero 2				
69		(S)- y (R)-2-((4-cibromofenil)amino)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 464,2 Hallado 464,5 y 464,5	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				
isómero 2				35 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
70		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-(3-metoxifenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 467,2 Hallado 467,3 y 467,3	CHIRALCEL OJ-H;
isómero 1				20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
71		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,6 y 483,6	CHIRALCEL OJ-H;
isómero 1				35 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
72		(S)- y (R)-N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,4 y 483,6	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				35 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA
isómero 2				
73		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(5-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 438,2 Hallado 438,4 y 438,5	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				25 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
74		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(4-βucoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 455,2 Hallado 455,7 y 455,3	CHIRALCEL OJ-H;
isómero 1				10 % (50:50 de MeOH:IPA) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
75		(S)- y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-N-(3-βucoro-5-	Calc. 455,2 Hallado 455,2	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				

N.º de ejemplo	de: Estructura (Mezclas y esquemas para la preparación)	Nombre de la LUFAC	Masa excedente (M+1)	Columna quiral y fase móvil
isómero 2		(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Hallado 455,7 y 455,3	60:70 de ACN:IPA en hezanos + 0,1 % de DEA
76		(S) y (R)-2-((4-clanofenil)amino)-N-(5-(2-oximidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 468,2; Hallado 469,6 y 469,6	CHIRALCEL OJ-H;
isómero 1				20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
77		(S) y (R)-2-((4-clanofenil)amino)-N-(5-(3-difluorometilidán-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 462,2; Hallado 462,7 y 462,7	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				35 % (70:30 de hezanos + 0,1 % de DEA)
isómero 2				
78		(S) y (R)-2-((4-clanofenil)amino)-N-(5-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 438,2; Hallado 438,5 y 438,4	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
79		(S) y (R)-2-((3-clanofenil)-2-((4-clanofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 471,3; Hallado 471,4 y 471,5	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				20 % (70:30 de hezanos + 0,1 % de DEA)
isómero 2				
80		(S) y (R)-N-(5-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-il)piridin-2-il)-2-((4-clanofenil)amino)-2-fenilacetamida	Calc. 454,2; Hallado 454,7 y 454,7	CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				28 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
81		(S) y (R)-2-((4-clanofenil)amino)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 442,2; Hallado 442,6 y 442,6	CHIRALCEL OJ-H;
isómero 1				13 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				
82		(S,S), (S,R), (R,R) y (R,S)-2-((2-(4-clanofenil)propilamino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-fenilacetamida	Calc. 450,2; Hallado 450,3, 450,3 y 450,4	1-CHIRALPAK IC;
isómero 1				20 % (30:70 de ACN:IPA) en hezanos + 0,1 % de DEA
isómero 2				
isómero 3				
isómero 4				2-CHIRALCEL OJ-H; 15 % de hezanos + 0,1 % de DEA

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la ILIPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
83		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-fenil-N-(5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 519,2 Hallado: 519,4 519,4 519,3 y 519,4	1-CHIRALCEL OX-H; 8 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA 2-CHIRALCEL OX-H; 40 % (70:30) hexanos + 0,1 % de DEA
84		(R,S)- y (S,S)-2-(4-cianofenil)propil)amino)-N-(5-(1-(2-(4-cianofenil)propil)amino)-2-acetetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 522,3 Hallado: 522,8 y 522,6	CHIRALCEL OX-H; 15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
85		(S)- y (R)-2-(4-ciano-3-fluorofenil)amino)-N-(5-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 465,2 Hallado: 465,3 y 465,3	CHIRALCEL OX-H; 30 % (70:30) de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
86		(S)- y (R)-2-(4-ciano-2,6-difluorofenil)amino)-N-(5-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 473,2 Hallado: 473,3	Racémica
87		(S)- y (R)-2-(4-cianofenil)amino)-2-(2-metoxifenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 467,2 Hallado: 467,4 y 467,4	CHIRALCEL OX-H; 20 % (50:50) de IPA: MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
88		(S)- y (R)-2-(2-cianofenil)-2-(4-cianofenil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 471,2 Hallado: 471,3 y 471,3	CHIRALCEL OX-H; 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
89		(S)- y (R)-2-(4-cianofenil)amino)-2-ciclohexil-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 443,3 Hallado: 443,6 y 443,6	CHIRALCEL OX-H; 25 % (70:30) de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
90		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-ciano-2-fluorofenil)propil)amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 468,2 Hallado: 468,6	1-CHIRALCEL OX-H; 40 % (50:50) de

N.º de ejemplo	Estructura (Mórfotos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa molar [M+1]	Columna quiral y fase móvil
isómero 3		fenilacetamida	469.7, 469.7 y 469.7	IPA, MeOH} en hexanos + 0.1 % de DEA
isómero 4			469.7	2-CHIRALCEL OJ-H.
				18 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0.1 % de DEA
91		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cloro-5-fluorofenil)propilamino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 469.2, 469.2, 469.5, 469.5, 469.5 y 469.4	1-CHIRALCEL OX-H.
isómero 1				
isómero 2				
isómero 3				
isómero 4				
				45 % (50:50 de IPA, MeOH) en hexanos + 0.1 % de DEA
92		(S,S,R)-, (S,R,R)-, (R,R,R)- y (R,S,R)-2-((2-(4-cloro-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 470.3, 470.3, 470.4, 470.8 y 470.8	1-CHIRALCEL OX-H.
isómero 1				
isómero 2				
isómero 3				
isómero 4				
				100 % (50:20 de ACN:MeOH) + 0.1 % de DEA
93		(S,S,S)-, (S,R,S)-, (R,R,S)- y (R,S,S)-2-((2-(4-cloro-3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 470.3, 470.3, 470.7, 470.7, 470.7 y 470.7	1-CHIRALCEL OX-H.
isómero 1				
isómero 2				
isómero 3				
isómero 4				
				35 % (50:50 de MeOH:IPA) en CO ₂ líquido + 0.1 % de DEA
				2-CHIRALCEL OS-H.
				35 % (50:50 de MeOH:IPA) en CO ₂ líquido + 0.1 % de DEA
94		(S)- y (R)-2-((3-cloro-2-cloroetilamino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 471.2, 471.2, 471.4 y 471.4	CHIRALCEL OX-H.
isómero 1				
isómero 2				
				45 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0.1 % de DEA
95		(S)- y (R)-2-((4-cloro-2-	Calc.	CHIRALCEL OX-

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta (M+1)	Columna quiral y fase móvil
Isómero 1		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	505,2 Hallado 505,7 y 505,7	H; 25 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 468,2 Hallado 468,5 y 468,4	1-CHIRALCEL OJ-1 H; 35 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
95		(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida		
Isómero 1		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 472,2 Hallado 472,3 y 472,3	1-CHIRALCEL OX-1 H;
Isómero 2		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 472,2 Hallado 472,3 y 472,3	1-CHIRALCEL OJ-1 H;
96		(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida		
Isómero 1		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 482,2 Hallado 482,3 y 482,3	2-CHIRALPAK IC, 35 % (50:50 de IPA:MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 482,2 Hallado 482,3 y 482,3	2-CHIRALCEL OJ-1 H;
Isómero 3		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 484,4 Hallado 484,3 y 484,3	1-CHIRALCEL OX-1 H;
Isómero 4		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 484,4 Hallado 484,3 y 484,3	1-CHIRALCEL OX-1 H;
98		(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida		
Isómero 1		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	2-CHIRALPAK IC, 35 % (50:50 de IPA:MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	2-CHIRALCEL OJ-1 H;
Isómero 3		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	1-CHIRALCEL OX-1 H;
Isómero 4		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	1-CHIRALCEL OX-1 H;
99		(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida		
Isómero 1		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	1-CHIRALPAK IC,
Isómero 3		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 4		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	1-CHIRALPAK IC,
100		(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida		
Isómero 1		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	1-CHIRALPAK IC,
Isómero 3		(1S,2S)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
Isómero 4		(1R,2R)-2-(4-cianofenil)propano-1-amina-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 494,2 Hallado 494,4 y 494,4	1-CHIRALPAK IC,

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa molar (M _r)	Columna quiral y fase móvil
101		(S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)amino-N-(5-(4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 483,2 Hallado 483,5 483,4 y 483,8	1-CHIRALCEL OJ-H; 25 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA 2-CHIRALCEL OJ-H; 20 % de IPA, MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
102		(S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)amino-N-(5-(4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 497,3 Hallado 497,5 y 497,9	CHIRALCEL OJ-H;
103		(S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)amino-N-(5-(4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 551,2 Hallado 551,9 551,6 y 551,8 y 551,7	1-CHIRALPAK (B); 40 % [50:50 de IPA, MeOH] en hexanos + 0,1 % de DEA 2-CHIRALCEL OJ-H; 50 % de IPA, MeOH en hexanos + 0,1 % de DEA
104		(S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)amino-N-(5-(4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 437,2 Hallado 437,6 437,4 y 437,4	1-CHIRALPAK AD-H; 25 % [70:30 de IPA, MeOH] en hexanos + 0,1 % de DEA 2-CHIRALCEL OJ-H;
105		(S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)amino-N-(5-(4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 475,2 Hallado 476,8 y 475,8	CHIRALCEL OJ-H;
106		(S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)amino-N-(5-(4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 479,2 Hallado 479,7 y 479,7	CHIRALPAK IC;

N.º de ejemplo	de: Estructura (Molécula y esquemas para la preparación)	Nombre de la UPAK	Masa exacta [Mn-1]	Columna quiral y fase móvil
107		(R,S) y (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)pirrolidin-1-il)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 453.2 Hallado 453.7 y 453.4	CHIRALCEL OJ-1 IPA, ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
		(S,S), (S,R), (R,R) y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)pirrolidin-1-il)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 505.2 Hallado 505.5, 506.2 y 505.5	1-CHIRALCEL OJ-H; 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
				2-CHIRALCEL OJ-H;
				15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
108		(R,S,S), (R,S,R), (S,S,S) y (S,S,S)-2-((2-(4-cianofenil)pirrolidin-1-il)-5-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 468.3 Hallado 468.9, 468.9, 468.8 y 468.8	CHIRALPAK IC;
		(S) y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 455.2 Hallado 455.4 y 455.5	CHIRALCEL OX-H;
				40 % (70:30) de IPA, ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
				CHIRALCEL OX-H;
111		(S) y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-(3-fluorofenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 455.2 Hallado 455.4 y 455.7	CHIRALCEL OX-1 IPA, ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
112		(S) y (R)-2-((4-cianofenil)amino)-2-(4-fluorofenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 455.2 Hallado 455.8 y 455.4	CHIRALCEL OJ-1 IPA, MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
113		(R,S) y (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)pirrolidin-1-il)-5-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc.	CHIRALCEL OJ-1

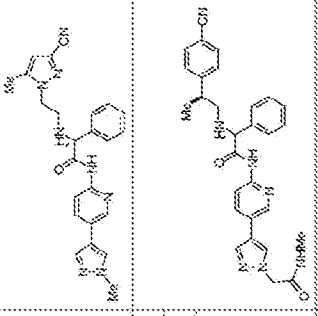
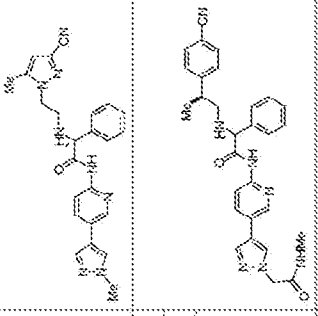
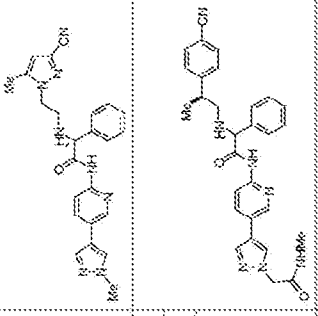
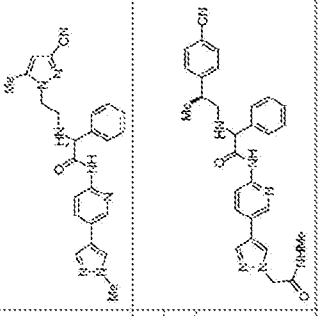
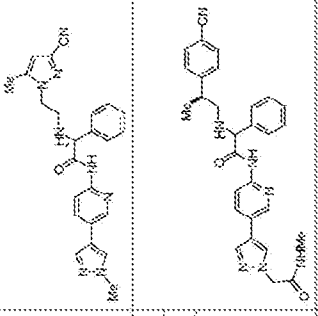
N.º de ejemplo	Estructura, hábitos y esquemas para la preparación	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	465,2	H.
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 465,6 y 465,9	18 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
114		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 465,2	CHIRALPAK IB.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 465,6 y 465,9	18 % (50:50 de IPA: MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 465,2	CHIRALCEL OJ.
115		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 465,4 y 465,7	H.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 462,2	CHIRALCEL OX.
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 462,7 y 462,7	H.
116		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 462,2	CHIRALCEL OX.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 462,7 y 462,7	50 % (50:50 de IPA: MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 462,2	H.
117		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 462,7 y 462,7	CHIRALCEL OX.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 505,2	H.
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 505,7 y 505,2	15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
118		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 521,3	CHIRALCEL OX.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 521,8 y 521,9	H.
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 462,2	CHIRALCEL OX.
119		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 462,7 y 462,9	H.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 505,2	CHIRALCEL OX.
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 505,2 y 505,2	H.
120		(R,S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 505,2	CHIRALCEL OX.
Isómero 1		(S)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Hallado 505,2 y 505,2	H.
Isómero 2		(R)-1-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxamida, N-(5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-ferrocenilacetamida	Calc. 505,2	CHIRALCEL OX.

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
121		(S)-cianofenil]amino)-2-(4-hexilfenil)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 521,3 Hallado 521,7 y 522,0	CHIRALPAK IC, 28 % (50:50 de MeOH:ACN) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
122		(R)-2-(4-cianofenil]amino)-N-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 437,2 Hallado 437,7 y 437,7	CHIRALCEL OJ-H, 20 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
123		(S)-cianofenil]amino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 437,2 Hallado 437,6 y 437,5	CHIRALCEL OJ-H, 15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
124		(R,S-rac)- y (S,S-rac)-2-(2-(4-cianofenil]propil]amino)-N-(5-(3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 497,3 Hallado 497,7 y 497,7	CHIRALCEL OJ-H, 25 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
125		(R,S,S)- y (S,S,S)-2-(2-(4-cianofenil]propil]amino)-N-(5-(2,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 497,3 Hallado 497,7 y 497,5	1-CHIRALCEL OJ-H, 20 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 1				
isómero 2				
isómero 3				
isómero 4				
126		(R,S,S)- y (R,S,R)-2-(2-(4-cianofenil]propil]amino)-N-(5-(2,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 497,3 Hallado 497,2	1-CHIRALCEL OJ-H, 30 % de MeOH
isómero 1				
isómero 2				

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta (M+1)	Columna quiral y fase móvil
isómero 3		2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-2-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	497.2 497.2 y 497.2	Columna quiral y fase móvil en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA 2-CHIRALCEL OX-H;
isómero 4				35 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
127		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-2-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 455.2, Hallado: 455.3, 455.5, 455.7 y 455.7	1-CHIRALCEL OX-H;
isómero 1				2-CHIRALPAK IC;
isómero 2				32 % (50:50 de MeOH:ACN) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 3				1-CHIRALCEL OX-H;
isómero 4				15 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
128		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-N-(5-(1-(4-fluorometil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acetamida	Calc.: 491.2, Hallado: 491.6, 491.7 y 491.8	2-CHIRALPAK AD-H;
isómero 1				22 % (50:50 de MeOH:ACN) en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
isómero 2				CHIRALCEL OX-H;
isómero 3				35 % (70:30 de IPA:ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
isómero 4				CHIRALPAK IC;
129		(R,S)- y (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-2-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 470.2, Hallado: 470.5 y 470.5	
isómero 1				
isómero 2				
130		(R,S)- y (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-2-fenil-N-(5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc.: 479.3, Hallado: 479.9 y 479.9	
isómero 1				
isómero 2				
131		(R,S)- y (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-N-(5-(3,5-dimetilpirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc.: 466.2, Hallado: 466.6 y 466.6	
isómero 1				
isómero 2				

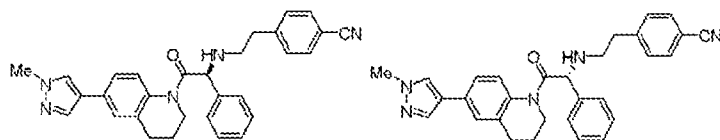
N.º de ejemplo	de Estructura (Módelos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Mesa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
132		(R,S)- y (S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilpiridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 548,3	CHRALCEL OJ-H;
			Hallado 548,0 y 548,9	
133		(R,S)- y (S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilpiridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 465,2	CHRALCEL OJ-H;
			Hallado 465,7 y 465,8	
134		(R,S)- y (S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilpiridin-2-il-2-fenilacetamida	Calc. 479,2	CHRALCEL OJ-H;
			Hallado 479,7 y 479,6	
135		(R,S)- y (S,S)-N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida	Calc. 515,3	CHRALCEL OJ-H;
			Hallado 515,6 y 515,6	
136		(S,S)-, (R,R)- y (R,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilpiridin-3-ilpiridin-2-ilacetamida	Calc. 487,3	1-CHRALPAK IG;
			Hallado 487,6	
			Hallado 487,7	
			Hallado 487,6 y 487,6	
137		(R,S)- y (S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilpiridin-2-ilacetamida	Calc. 501,1	CHRALCEL OJ-H;
			Hallado 501,7 y 501,7	
138		(R,S)- y (S,S)-2-(2-(4-cianofenil)propil)pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilpiridin-2-il-2-(3-fluorofenil)acetamida	Calc. 540,2	CHRALCEL OJ-H;
			Hallado 540,8 y 540,8	

N.º de ejemplo	De: Estructura (Mezclas y esquemas para la preparación)	Nombre de la UPAK	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
139		(R,S)- y (S,S)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-3-yl)acetamida	Calc. 479,2 Hallado 479,5 y 479,5	CHIRALCEL OJ-H, 50:50 de ACN:IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
		(S)- y (R)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-ildipiridin-2-il)-2-fenil-2-(2-(6-(nifluprometil)piridin-3-ildipiridin-2-il)-2-(2-(6-metilpiridin-3-ildipiridin-2-il)-2-(2-(6-metilpiridin-3-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 481,2 Hallado 481,8 y 481,8	CHIRALCEL OJ-H, MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
141		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-3-yl)acetamida	Calc. 427,2 Hallado 427,6 y 427,6	CHIRALCEL OJ-H, 50:50 de MeOH:IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 438,2 Hallado 438,6 y 438,7	CHIRALCEL OX-H, 35 % (70:30 de IPA: ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA
143		(S,S)- (R,R)- y (R,S)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-ildipiridin-2-ildipiridin-2-il)-2-fenil-2-(2-(6-(nifluprometil)piridin-3-ildipiridin-2-il)-2-(2-(6-metilpiridin-3-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 441,2 Hallado 441,8, 441,8 y 441,9	1-CHIRALCEL OX-H, 40 % (70:30 de IPA: ACN) en hexanos + 0,1 % de DEA, a continuación
		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 441,2 Hallado 441,8 y 441,9	2-CHIRALCEL AD-H, 35 % de IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 427,2 Hallado 427,8 y 427,9	CHIRALPAK IG, 50:10 de ACN:MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 441,2 Hallado 441,7 y 441,7	CHIRALCEL OX-H, 50:50 de MeOH:IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
144		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 427,2 Hallado 427,8 y 427,9	CHIRALCEL OX-H, 35 % de IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 441,2 Hallado 441,7 y 441,7	CHIRALCEL OX-H, 50:50 de MeOH:IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
145		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 441,2 Hallado 441,7 y 441,7	CHIRALCEL OX-H, 50:50 de MeOH:IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
		(S)- y (R)-2-(2-(4-ciano-1-(1-metil-5-(1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-4-ildipiridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-il)-2-fenilacetamida)piridin-2-yl)-2-fenilacetamida	Calc. 441,2 Hallado 441,7 y 441,7	CHIRALCEL OX-H, 50:50 de MeOH:IPA en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M-1]	Columna quiral y fase móvil
146		(R,S)- y (S,S)-2-((2-(4-cianofenil)propilamino)-N-(5-(1-(2-(metilamino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 508,2. Hallado 508,4 y 508,4	CHIRALCEL OJ-H; MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
147		(R,S)- y (S,S)-N-(5-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((2-(14-cianofenil)propilamino)-2-fenilacetamida	Calc. 494,2. Hallado 494,2 y 494,2	CHIRALCEL OJ-H; MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA
148		(S)- y (R)-2-((4-clorofenil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)acetamida	Calc. 450,2. Hallado 450,2 y 450,2	Regis (S,S)-, Witek O-1; 35 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de isopropilamina
149		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-2-((2-(4-cianofenil)-3,3,3-trifluoropropilamino)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-fenilacetamida	Calc. 505,5. Hallado 505,7, 505,7, 505,7 y 505,7	1-CHIRALCEL OX-H; 33 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA, a continuación
150		(S,S)-, (S,R)-, (R,R)- y (R,S)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-((2-(2-metilpiridin-5-il)propilamino)-2-fenilacetamida	Calc. 442,5. Hallado 442,8, 442,8 y 442,8	2-CHIRALCEL OJ-H; 10 % de MeOH en CO ₂ líquido + 0,1 % de DEA) CHIRALPAK IG; 100 % (70:30 de MeOH: ACN) + 0,1 % de dietilamina

Esquema 7

Los materiales de partida requeridos para la síntesis de los ejemplos preparados usando el Esquema 8. Los ejemplos se prepararon generalmente usando los métodos 1 a 16 o estuvieron disponibles comercialmente.

Ejemplo 151

(S)- y (R)-4-(2-((2-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)-2-oxo-1-fenil etil)amino)etil)benzonitrilo

Esquema 7, etapa 1. 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo:

Una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,55 g, 1,76 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,439 g, 2,11 mmoles) y carbonato de cesio (1,43 g, 4,40 mmoles) en mezcla de 4:1 de dioxano: agua (10 ml) se purgó durante 20 minutos con gas argón. Se añadió precatalizador de S-Phos Pd-G3 (0,066 g, 0,08 mmoles) y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,55 g, 99 %) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.08 (s, 9H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); LCMS: *m/z* = 314.2 [M+1].

Esquema 7, etapa 2. 6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina:

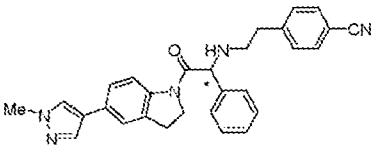
A una disolución con agitación de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,31 mmoles) en 1,4-dioxano seco (1 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,050 g, 73 %). LCMS: *m/z* = 214,2 [M+1].

Método 7, etapa 3. (S)- y (R)-4-(2-((2-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)etil)benzonitrilo

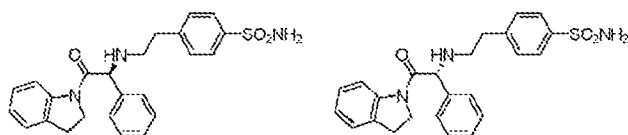
A una mezcla de 6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,05 g, 0,23 mmoles) y 2-((4-cianofenil)amino)-2-fenilacetato de etilo (0,060 g, 0,19 mmoles) en tolueno (0,6 ml) se añadió TMA (0,19 ml, 2 M en tolueno, 0,39 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de finalizar la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla se enfrió lentamente con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,03 g, 32 %) como una mezcla a racémica. El compuesto racémico se resolvió por HPLC quiral (CHIRALCEL OJ-H; 15 % (50:50 de ACN: IPA) en CO₂ líquido + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-1.77 (m, 2H), 2.58-2.79 (m, 6H), 3.36-3.52 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.85-7.19 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 476.3 [M+1]. The slower-eluting enantiomer of the title compound was obtained as a solid (Isomer 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.71-1.77 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 6H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 6.85-7.15 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). LCMS: *m/z* = 476.3 [M+1].

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 151 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 6

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
152		(S)- y (R)-4-(2-((2-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)indolin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)etil)benzonitrilo	Calc. 462,2, Hallado 462,4 y 462,4	CHIRALPAK IB; 40 % (50:50 de IPA:MeOH) en hexanos + 0,1 % de DEA
Isómero 1				
Isómero 2				

Ejemplo 153



5

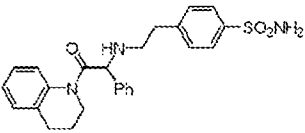
(S)- y (R)-4-(2-((2-(indolin-1-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)etil)benzenosulfonamida

10 A una disolución de indolina (0,5 g, 4,19 mmoles) y TEA (0,849 g, 8,39 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió cloruro de 2-cloro-2-fenilacetilo (0,79 g, 4,19 mmoles) gota a gota a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota a una disolución con agitación de 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida (1,67 g, 8,38 mmoles) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,25 g, 14 %) en forma racémica.

20 El compuesto racémico del título se resolvió por HPLC quiral (CHIRALPAK IB; 40 % (50:50 de MeOH:IPA) en hexanos + 0,1 % de DEA) proporcionando los compuestos enantiopuros. El enantiómero que eluye más rápido del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 1): 1.54 min; *m/z* 436.5 [M + 1]. El enantiómero que eluye más lento del compuesto del título se obtuvo como un sólido (Isómero 2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.64-2.83 (m, 4H), 2.99-3.18 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 8H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LCMS: *m/z* = 436.5 [M+1].

25 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 153 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 7

N.º de ejemplo	Estructura (Métodos y esquemas para la preparación)	Nombre de la IUPAC	Masa exacta [M+1]	Columna quiral y fase móvil
154		4-(2-((2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxo-1-feniletil)amino)etil)benzenosulfonamida	Calc. 450,6, Hallado 450,3	Racémica

30

Ensayos bioquímicos y celulares

35 La actividad de los compuestos descritos en el presente documento como inhibidores de HAT p300/CBP se puede determinar fácilmente usando una metodología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) (Udenfriend, S.; Gerber, L.; Nelson, N. Scintillation Proximity Assay: A Sensitive and Continuous Isotopic Method for Monitoring Ligand/Receptor and Antigen! Antibody Interactions. Anal. Biochem. 1987, 161, 494-500). En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en ensayos de referencia presentando la capacidad de inhibir la acetilación del péptido histona por una forma truncada de la enzima p300 (HAT p300). Cualquier compuesto que presentara una CI₅₀ de aproximadamente 100 μM o inferior se consideraría un inhibidor de HAT p300/CBP como se define en el presente documento.

40

En un experimento típico, la actividad inhibitoria de HAT p300 de los compuestos descritos en el presente documento se determinó según el siguiente método experimental.

5 El dominio de HAT p300 (residuos 1287-1666) se expresó y purificó con una marca de His aminoterminal de células de *Escherichia coli*. La proteína expresada se purificó por afinidad por Ni²⁺, seguido por cromatografía de intercambio aniónico. Se reunieron fracciones apropiadas y el tampón se intercambió en Hepes 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM y TCEP 1 mM.

10 Los compuestos de interés solubilizados en DMSO se estamparon en una placa negra Greiner de 384 pocillos en una respuesta a dosis duplicada de 10 puntos usando un Echo 550 (Labcyte). El dominio de HAT p300 purificado internamente (aa 1287-1666) se diluyó hasta 6 nM en tampón de reacción (Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, Brij-35 0,069 mM, EDTA 0,1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), se combinó con AcCoA 4,14 μM (Sigma-Aldrich) y ³H-AcCoA 0,46 μM (PerkinElmer) y se añadieron 12,5 μl a cada pocillo y se incubaron durante 30 min a TA. Las reacciones se
 15 iniciaron con 12,5 μl del péptido H3(1-21) 2 μM biotinilado (New England Peptide) y se ejecutaron durante 1 h a TA, luego se enfriaron rápidamente con 20 μl de disolución de parada (Tris 200 mM pH 8,0, EDTA 200 mM, NaCl 2 M, ácido anacárdico 160 μM). Se transfirieron 35 μl del volumen de reacción a una FlashPlate de estreptavidina de 384 pocillos (PerkinElmer) usando un manipulador de líquidos Bravo (Velocidad 11) y se incubó durante 1,5 h a TA. Las
 20 placas se aspiraron, se lavaron con 95 μl de tampón de lavado (Tris 15 mM pH 8,5, Brij-35 0,069 μM), se aspiraron, se cerraron y los recuentos de centelleo se midieron en un Topcount (PerkinElmer). Los datos se analizaron en Genedata para determinar valores de CI₅₀ del inhibidor.

25 Se realizó el ensayo de SPA p300 de longitud completa siguiendo el mismo protocolo que el ensayo de SPA de HAT p300, pero se usó p300 6 nM purificado de longitud completa (comprado de Active Motif) en lugar del dominio de HAT p300 purificado.

También se evaluaron compuestos seleccionados en un ensayo celular de MSD H3K18Ac que mide la capacidad de los compuestos para inhibir la acetilación de cromatina en H3K18, un proceso catalizado por p300 y CBP. En un
 30 experimento típico, la actividad inhibitoria de HAT p300 dentro de las células de los compuestos descritos en el presente documento se determinó según el siguiente método experimental. Se siembra 20k células HCT-116 en 75 μl de RPMI + 10 % de medio FBS la noche antes del tratamiento. Los compuestos sembrados en DMSO a concentración final 4x se resuspenden en 30 μl de RPMI + 10 % de FBS, a continuación se combinan 25 μl con pocillos correspondientes que contienen células. Las células tratadas se incuban durante 2 h a 37 °C, a continuación se lisan
 35 en 500 μl de volumen final y se congelan a -80 °C. Las placas MSD (Meso Scale Discovery) se recubren durante la noche a 4 °C con 60 μl de 1:500 de anticuerpo α-histona total (Millipore MAB3422) en PBS. A continuación, las placas se bloquean con 5 % de BSA en TBST agitando a TA durante 1 h, se lavan y se añaden 30 μl de lisado a cada pocillo durante 2 h agitando a TA. Se lavan las placas y se añaden 25 μl de 1:216 de anticuerpo α-H3K18ac (CST 9675) en PBS, a continuación se incuban durante 1 h agitando a TA. Las placas se lavan otra vez, luego se añaden 25 μl de
 40 1:1000 de anticuerpo de cabra α-conejo Sulfo-Tag (Meso Scale Discovery R32Ab-1) en PBS durante 1 h agitando a TA. Las placas se lavan una vez más, luego se añaden 150 μl de 1x tampón de lectura (MSD n.º R92TD-3) a todos los pocillos y se leen en un MSD SECTOR Imager 2400 usando la configuración de lectura convencional.

Los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en la inhibición del dominio de HAT de la enzima p300 en los ensayos anteriormente mencionados con una CI₅₀ de inferior a aproximadamente 100 μM. Muchos de los
 45 compuestos descritos en el presente documento tuvieron actividad en inhibir el dominio de HAT de la enzima p300 en los ensayos mencionados anteriormente, con una CI₅₀ inferior a aproximadamente 10 μM, preferentemente inferior a o aproximadamente 0,1 μM. Datos adicionales se proporciona en los siguientes Ejemplos. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como inhibidores del dominio de histona acetil transferasa de la enzima p300. En general, un experto habitual en la técnica apreciaría que una sustancia se considera que inhibe eficazmente la actividad de HAT p300 si tiene una CI₅₀ inferior a o aproximadamente de 1 μM, preferentemente inferior a o aproximadamente de 0,1 μM. La presente divulgación también incluye compuestos que poseen actividad como
 50 inhibidores de otras enzimas histona acetil transferasa, tales como CBP-HAT. La CI₅₀ de HAT p300 es una medida de la capacidad del compuesto de prueba para inhibir la acción de la enzima p300.

55 La actividad inhibitoria de p300 de los compuestos descritos en el presente documento estimada a partir de un ensayo de SPA de HTA p300 se muestra en la **Tabla 8**. Todas las actividades son el promedio de al menos 2 valoraciones duplicadas.

Tabla 8

60

Número de Ejemplo	de Isómero	CI ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	CI ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
1	Isómero 1	4.99		
	Isómero 2	0.130	0.004	0.107

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
2	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	0.119		0.324
	Isómero 3	2.74		
	Isómero 4	>5		
3	Isómero 1	0.196		
	Isómero 2	>5		
	Isómero 3	>5		
	Isómero 4	3.89		
4	Isómero 1	4.99		
	Isómero 2	1.37		
5	Isómero 1	0.239	0.009	0.059
	Isómero 2	>5		
6	Isómero 1	1.68		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.0209		
7	Isómero 1	0.026	<0.002	0.0193
	Isómero 2	0.376	0.0134	
8	Isómero 1	0.309		
	Isómero 2	1.35		
	Isómero 3	1.23		
	Isómero 4	0.0196		
9	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	0.133		
10	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	0.580		
11	Isómero 1	0.279		
	Isómero 2	>5		
12	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	0.479		1.80
13	Isómero 1	>5	0.273	
	Isómero 2	0.066	<0.002	0.0923
14	Isómero 1	>5	0.176	
	Isómero 2	0.191		0.479
15	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.0413	0.0015	
16	Isómero 1	0.614		1.13
	Isómero 2	>5		
17	Isómero 1	0.655		0.998
	Isómero 2	>5		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
18	Isómero 1	0.576		0.230
	Isómero 2	>5		
19	Isómero 1	3.07	0.104	
	Isómero 2	>5		
20	Isómero 1	0.925		
	Isómero 2	0.0137	0.00164	0.0226
	Isómero 3	1.63		
	Isómero 4	>2		
21	Isómero 1	3.48		
	Isómero 2	>5		
22	Isómero 1	0.0194	<0.0005	0.0246
	Isómero 2	0.421		0.0668
23	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	>5		
24	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	0.607		
25	Isómero 1	1.59	0.0401	
	Isómero 2	>5		
26	Isómero 1	0.0889	0.003	0.265
	Isómero 2	1.85		
27	Isómero 1	0.576		2.02
	Isómero 2	>5		
28	Isómero 1	0.046	<0.002	0.0596
	Isómero 2	2.83	0.024	
29	Isómero 1	0.0229		
	Isómero 2	2.76		
30	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	>5		
31	Isómero 1	0.0714	0.00257	
	Isómero 2	>5	0.167	
32	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0188		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	>2		
33	Isómero 1	0.330	0.0127	0.936
	Isómero 2	1.8	0.078	>2
	Isómero 3	0.455	0.169	>2
	Isómero 4	0.0083	<0.0005	0.014
34	Isómero 1	>5	7.25	
	Isómero 2	0.361	0.011	
35	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	>5		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
36	Isómero 1	3.27		
	Isómero 2	>5		
37	Isómero 1	0.0654		0.118
	Isómero 2	3.73		
38	Isómero 1	0.206		
	Isómero 2	>2		
39	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.0177		
	Isómero 4	0.304		
40	Isómero 1	0.190		
	Isómero 2	>5		
41	Isómero 1	0.0103		
	Isómero 2	1.79		
42	Isómero 1	0.0536		0.333
	Isómero 2	3.0		
43	Isómero 1	0.185		
	Isómero 2	>5		
44	Isómero 1	>2	0.278	
	Isómero 2	0.0416	0.00266	
45	Isómero 1	0.026	0.00146	
	Isómero 2	1.02	0.0431	
46	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	0.486		
47	Isómero 1	0.448		
	Isómero 2	0.0242		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.425		
48	Isómero 1	0.042	<0.002	0.046
	Isómero 2	1.56	0.0318	
49	Isómero 1	0.0793		0.0484
	Isómero 2	>5		
50	Isómero 1	0.279		
	Isómero 2	>5		
51	Isómero 1	0.015		0.0229
	Isómero 2	0.237		
52	Isómero 1	0.612		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.0311		
	Isómero 4	>2		
53	Isómero 1	0.121	0.00516	
	Isómero 2	>2	>1	

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
54	Isómero 1	0.383		
	Isómero 2	0.0239		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	1.97		
55	Isómero 1	0.019		0.0315
	Isómero 2	>5		
56	Isómero 1	0.416		0.444
	Isómero 2	>5		
57	Isómero 1	0.815		
	Isómero 2	>5		
58	Isómero 1	0.0407		0.082
	Isómero 2	>5		
59	Isómero 1	1.5		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.0393		
60	Isómero 1	0.0325		
	Isómero 2	>2		
61	Isómero 1	2.41	0.120	
	Isómero 2	>5	0.123	
	Isómero 3	0.0315	<0.002	
	Isómero 4	1.34	0.0685	
62	Isómero 1	>2	0.224	
	Isómero 2	0.565	0.0167	
	Isómero 3	>2	0.618	
	Isómero 4	0.0526	<0.002	
63	Isómero 1	0.086		
	Isómero 2	>2		
64	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.568		
65	Isómero 1	0.477		
	Isómero 2	>5		
66	Isómero 1	0.144		
	Isómero 2	>5		
67	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.216		
68	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.070	0.0019	
69	Isómero 1	0.0358		
	Isómero 2	>2		
70	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.243		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
71	Isómero 1	0.0869		
	Isómero 2	>2		
72	Isómero 1	0.0852	0.00413	
	Isómero 2	>2	0.0469	
73	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.197		
74	Isómero 1	>2	0.214	
	Isómero 2	0.146	0.005	
75	Isómero 1	0.149	0.0042	
	Isómero 2	>2	0.387	
76	Isómero 1	0.088		
	Isómero 2	>2		
77	Isómero 1	0.0394		
	Isómero 2	1.98		
78	Isómero 1	0.296		
	Isómero 2	>2		
79	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0977		
80	Isómero 1	0.201		
	Isómero 2	>2		
81	Isómero 1	0.139		
	Isómero 2	>2		
82	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	>5		
	Isómero 3	0.604		
	Isómero 4	0.0116		0.0236
83	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.503		
	Isómero 4	0.0206		
84	Isómero 1	0.395		
	Isómero 2	0.0162	0.00215	0.0347
85	Isómero 1	0.0319		
	Isómero 2	0.470		
86	Racémica	0.169		
87	Isómero 1	0.264		
	Isómero 2	>2		
88	Isómero 1	0.0654		
	Isómero 2	>2		
89	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	1.43		
90	Isómero 1	0.210		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
	Isómero 2	0.0096		0.0151
	Isómero 3	1.6		
	Isómero 4	>2		
91	Isómero 1	0.473		
	Isómero 2	0.0064	0.00075	
	Isómero 3	1.02		
	Isómero 4	0.401		
92	Isómero 1	0.881		
	Isómero 2	0.0115		
	Isómero 3	0.599		
	Isómero 4	>2		
93	Isómero 1	0.412		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.036		
	Isómero 4	>2		
94	Isómero 1	0.0851		
	Isómero 2	>2		
95	Isómero 1	0.0414		
	Isómero 2	1.01		
96	Isómero 1	0.0674		
	Isómero 2	>2		
97	Isómero 1	0.191		
	Isómero 2	>2		
98	Isómero 1	0.571		
	Isómero 2	0.00659	0.001	
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	1.46		
99	Isómero 1	0.869		
	Isómero 2	1.02		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.0283		
100	Isómero 1	0.668		
	Isómero 2	0.0169	0.000565	0.0297
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	>2		
101	Isómero 1	0.0169	0.00114	0.0307
	Isómero 2	0.245		
	Isómero 3	0.355		
	Isómero 4	>2		
102	Isómero 1	0.0308		
	Isómero 2	1.55		
103	Isómero 1	>2		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
	Isómero 2	0.0143		
	Isómero 3	1.0		
	Isómero 4	>2		
104	Isómero 1	1.37		
	Isómero 2	0.0091	<0,0005	0.014
	Isómero 3	0.415		
	Isómero 4	1.02		
105	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0164	0.0007	
106	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0255		
107	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0723		
108	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0237		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	>2		
109	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.0613		
	Isómero 4	0.0261	0.0033	
110	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.036		
111	Isómero 1	0.257		
	Isómero 2	0.0094	0.000917	0.0239
112	Isómero 1	0.0385		
	Isómero 2	1.53		
113	Isómero 1	1.80		
	Isómero 2	0.0102	0.00074	
114	Isómero 1	0.528		
	Isómero 2	0.0105	0.00073	
115	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0327	0.0012	
116	Isómero 1	0.443		
	Isómero 2	>2		
117	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
118	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	1.9		
119	Isómero 1	0.374		
	Isómero 2	1.59		
120	Isómero 1	>2		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
	Isómero 2	>2		
121	Racémica	>2		
122	Isómero 1	>60		
	Isómero 2	48.9		
123	Isómero 1	>2	2.02	
	Isómero 2	>2	13.5	
124	Isómero 1	0.011	0.00178	
	Isómero 2	0.768		
125	Isómero 1	1.65		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.0174		
	Isómero 4	0.0196		
126	Isómero 1	0.0211		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.022		
127	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.0219	<0,00324	0.0188
128	Isómero 1	0.572		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.0249	<0.00324	0.0296
129	Isómero 1	0.0754		
	Isómero 2	0.0202		
130	Isómero 1	<2		
	Isómero 2	0.014	<0.00324	
131	Isómero 1	0.367		
	Isómero 2	0.038		
132	Isómero 1	0.932		
	Isómero 2	0.0133		0.0291
133	Isómero 1	1.23		
	Isómero 2	0.0144	<0.00324	0.0406
134	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0321	<0.00324	0.0777
135	Isómero 1	0.855		
	Isómero 2	0.0093	<0.00324	0.056
136	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	0.0264	<0.00324	0.0701
	Isómero 4	>2		

ES 2 989 149 T3

Número de Ejemplo	de Isómero	Cl ₅₀ de SPA de HAT p300 (μM)	Cl ₅₀ de FL p300 (μM)	CE ₅₀ (μM) de MSD de 3K18Ac
137	Isómero 1	0.783		
	Isómero 2	0.00862	<0.00324	0.0273
138	Isómero 1	0.435		
	Isómero 2	0.00608	<0.00324	0.0482
139	Isómero 1	0.026	<0.00324	
	Isómero 2	>2		
140	Isómero 1	0.153		
	Isómero 2	>2		
141	Isómero 1	0.0951		
	Isómero 2	>2		
142	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.210		
143	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.0212	<0.00324	0.0248
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.171		
144	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	1.07		
145	Isómero 1	0.783		
	Isómero 2	>2		
146	Isómero 1	0.993		
	Isómero 2	0.00776		
147	Isómero 1	1.88		
	Isómero 2	0.00616		
148	Isómero 1	0.0508	0.00235	0.0845
	Isómero 2	0.140		
149	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	0.019	<0.00324	
	Isómero 3	0.647		
	Isómero 4	>2		
150	Isómero 1	>2		
	Isómero 2	>2		
	Isómero 3	>2		
	Isómero 4	0.622		
151	Isómero 1	>5		
	Isómero 2	>5		
152	Isómero 1	0.966	0.0406	
	Isómero 2	0.0318	<0,002	
153	Isómero 1	>60		
	Isómero 2	1.93		
154	Racémica	>60		

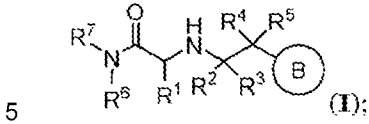
Aunque los presentes inventores han descrito varias realizaciones, es evidente que los ejemplos básicos de los presentes inventores se pueden alterar para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención va a ser definido por las reivindicaciones adjuntas, en vez de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

5

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento son según el significado comúnmente entendido para un experto habitual en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^b; R⁶ es hidrógeno;

10 R⁷ es fenilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo seleccionado de R^f, y en donde dicho fenilo y heteroarilo monocíclico para R⁷ también pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a; o R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente con el nitrógeno anillo al que están unidos forman un heterociclilo bicíclico 5,6- o 6,6-condensado opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a;

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^c;

15 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno;

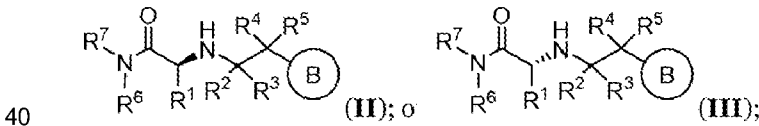
20 cada uno de R^a, R^b y R^c son cada uno independientemente halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo, -O-alquil C₁₋₄-arilo, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, -alquil C₁₋₆-heterociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo solo y a propósito de -O-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo, -alquil C₁₋₆-arilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo y -alquil C₁₋₆-heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆-N(R^d)₂, -C(O)R^d y -alquil C₁₋₆-OR^d;

cada R^d es independientemente halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y

30 cada R^f es independientemente cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, en donde cada uno de dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo;

35 siempre que el compuesto no sea N-[1,1'-bifenil]-2-il-2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-propanamida, o 2-[(2-fenilpropil)amino]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-propanamida, o una sal de las mismas.

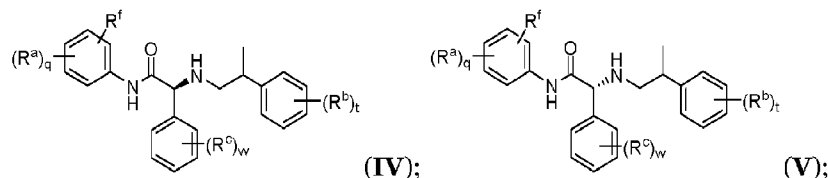
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula II o III:

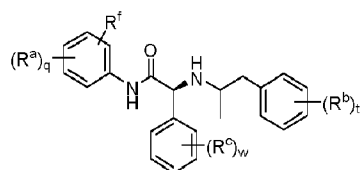


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

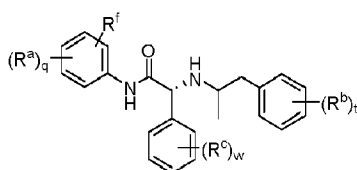
45 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R⁷ se selecciona de fenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo y pirimidin-5-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo de R^f, y en donde dicho fenilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo y pirimidin-5-ilo, para R⁷ también puede sustituirse opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a; o R⁶ y R⁷ tomados conjuntamente con el nitrógeno anillo al que están fijados forman indolin-1-ilo o dihidroquinolin-1(2H)-ilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 4 grupos seleccionados de R^a;

50 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es de la fórmula IV, V, VI, VII, VIII o IX:

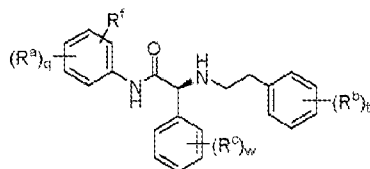




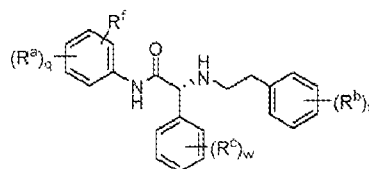
(VI);



(VII);



(VIII); o



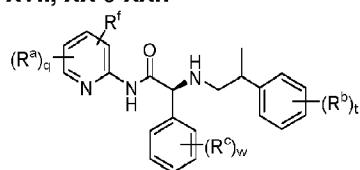
(IX);

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

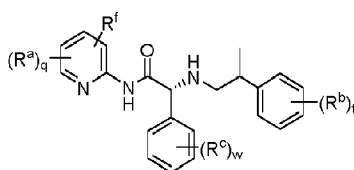
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde q es 0 o 1; R^a es alcoxi C₁₋₄ o halógeno; y R^f es pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, CN, oxo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -alquil C₁₋₆-C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -O-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -N(R^d)₂, -C(O)NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-N(R^d)₂, -NR^d-alquil C₁₋₆-OR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, SF₅, -O-cicloalquilo;

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^f es pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, piperazinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄ y -C(O)R^d, en donde R^d es alquilo C₁₋₄; y R^b es halógeno, ciano o -SO₂NH₂.

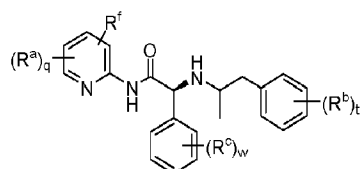
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es de la fórmula **XII**, **XIII**, **XVI**, **XVII**, **XX** o **XXI**:



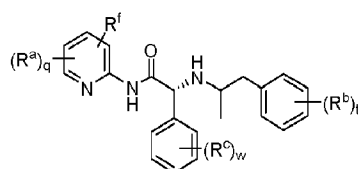
(XII);



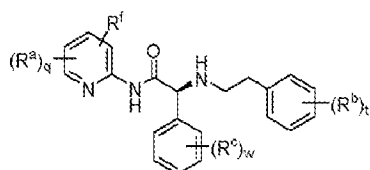
(XIII);



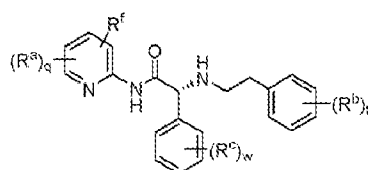
(XVI);



(XVII);



(XX); o



(XXI);

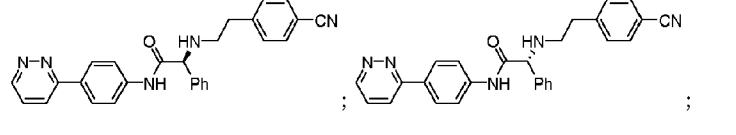
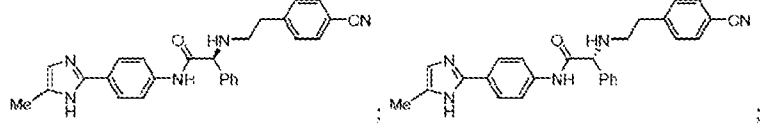
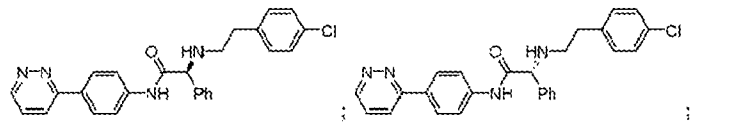
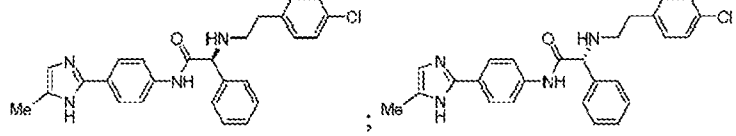
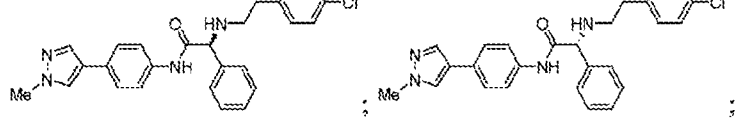
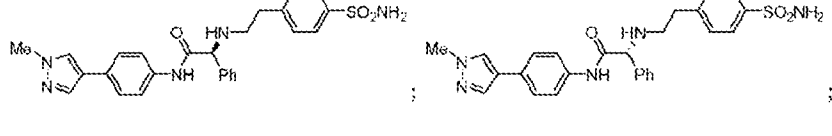
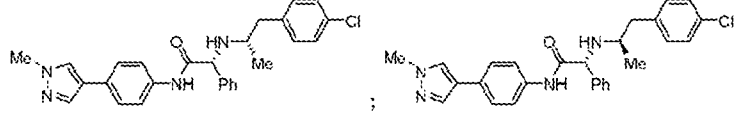
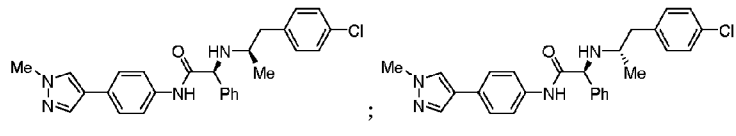
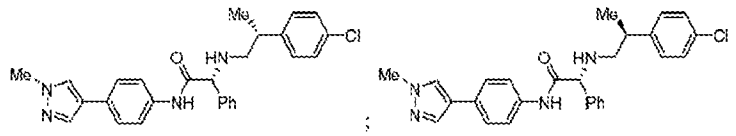
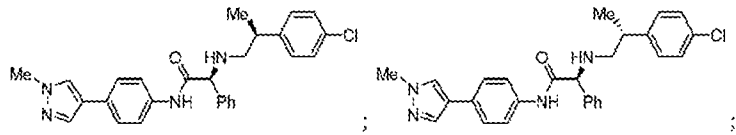
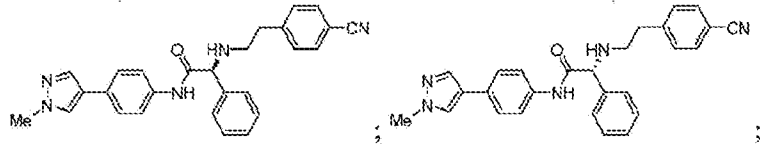
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde w, q y t son cada uno independientemente 0, 1 o 2.

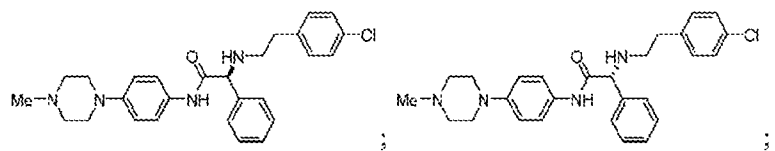
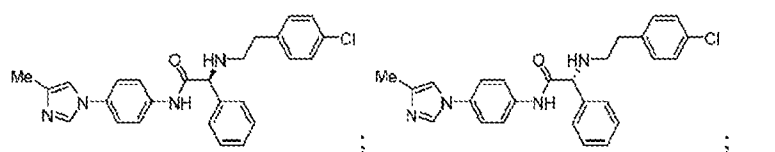
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^c, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆, halógeno o CN.

9. El compuesto de la reivindicación 7 u 8, en donde w es 0 o 1; R^b es halógeno, ciano o -SO₂NH₂; t es 1; y q es 1.

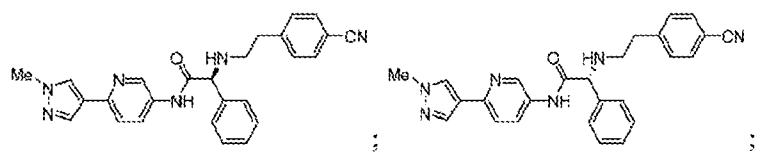
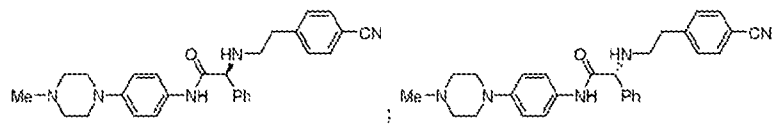
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde R^f es pirimidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, azetidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, triazolopirazinilo, triazolilo, imidazolidinilo, tiadiazolidinilo, morfolinilo, oxazaspiroheptanilo, oxazaspirooctanilo, dihidropirimidinilo, oxadiazolilo, isoxazolilo o dihidropiridazinilo, cada uno de los cuales se puede sustituir opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-OR^d, -C(O)R^d, -C(O)N(R^d)₂, -alquil C₁₋₆-C(O)N(R^d)₂ y -S(O)₂R^d; o R^f es pirazolilo o triazolilo, cada uno de que se puede sustituir opcionalmente con alquilo C₁₋₃ o -C(O)N(R^d)₂.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

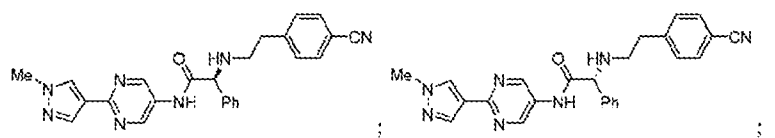
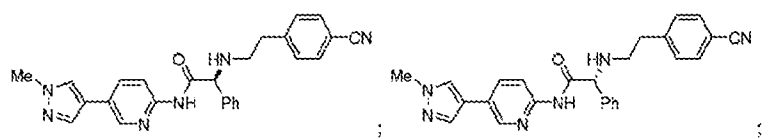
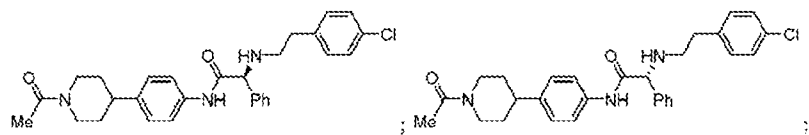




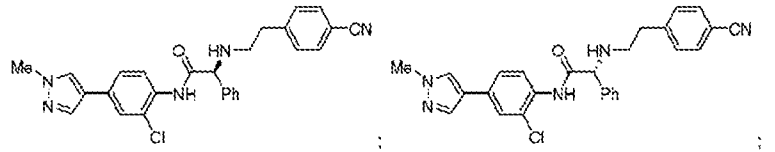
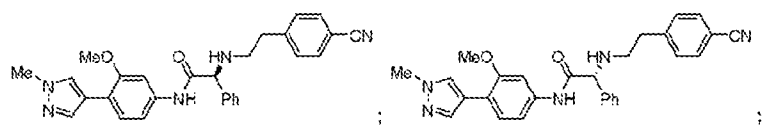
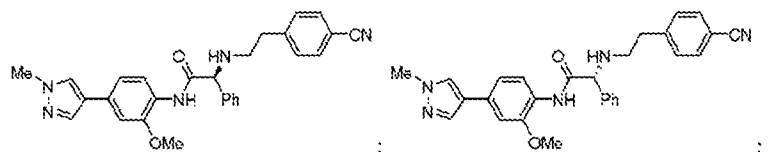
5



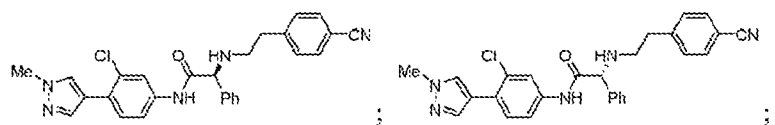
10

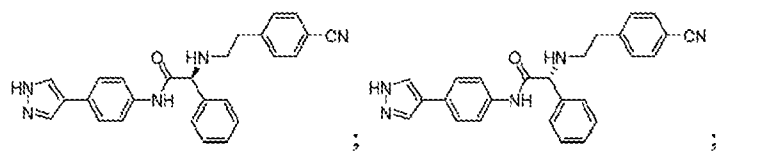
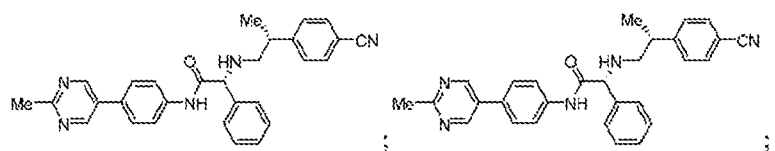
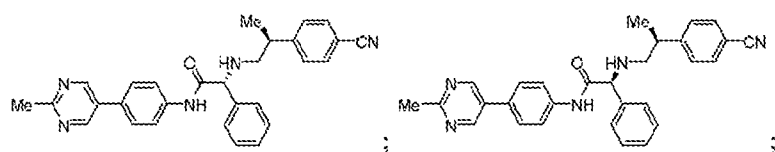


15

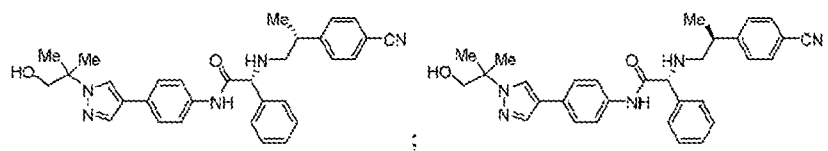
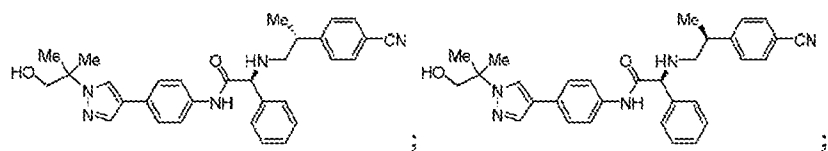


20

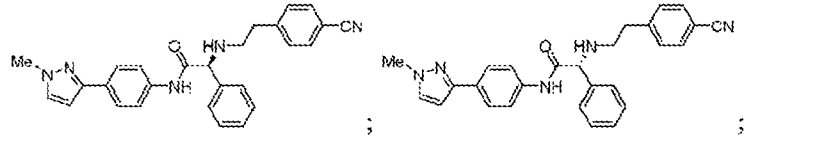
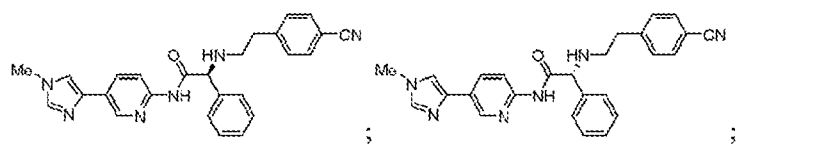




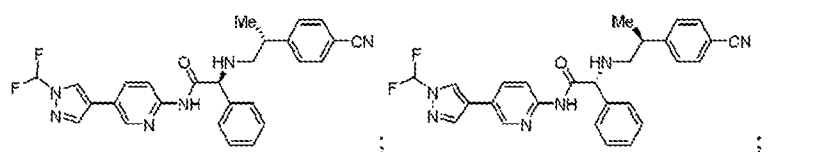
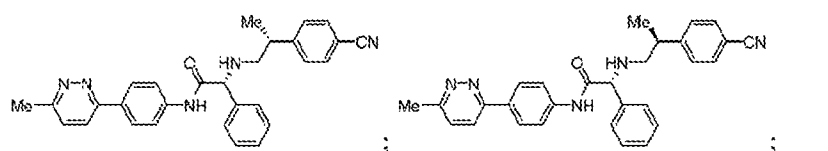
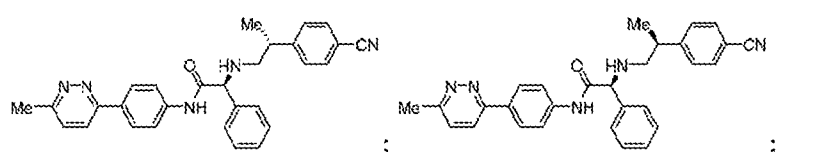
5



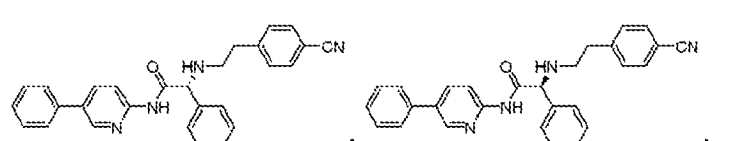
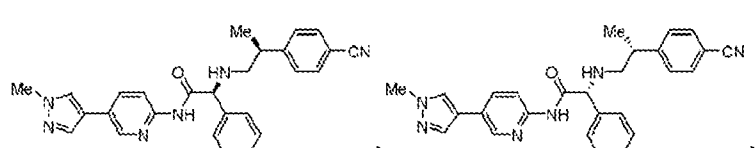
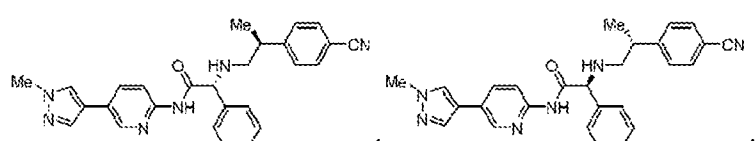
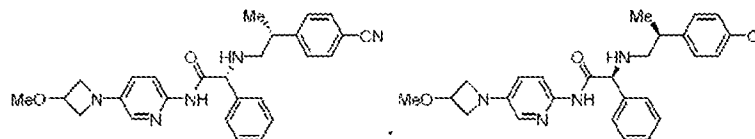
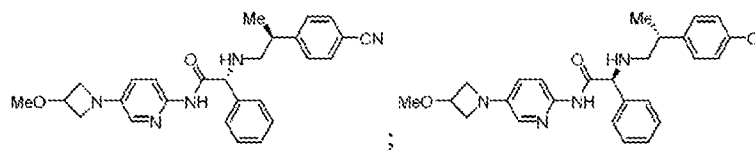
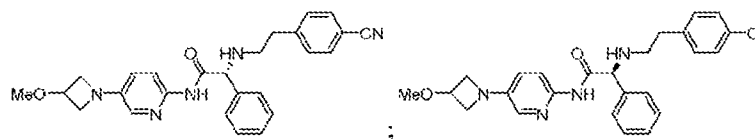
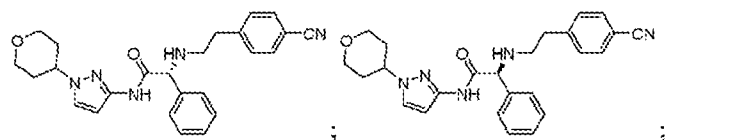
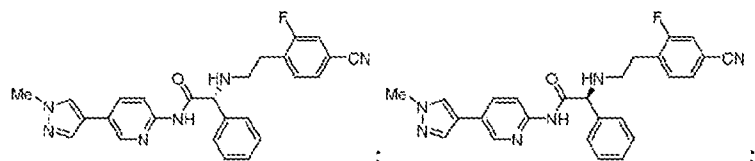
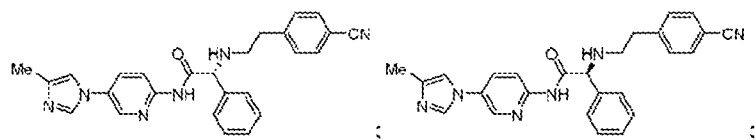
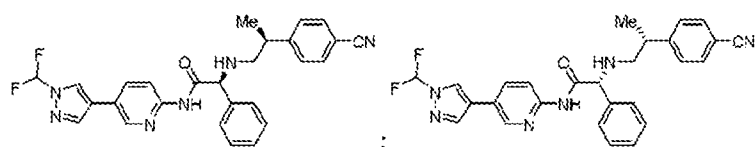
10



15



20

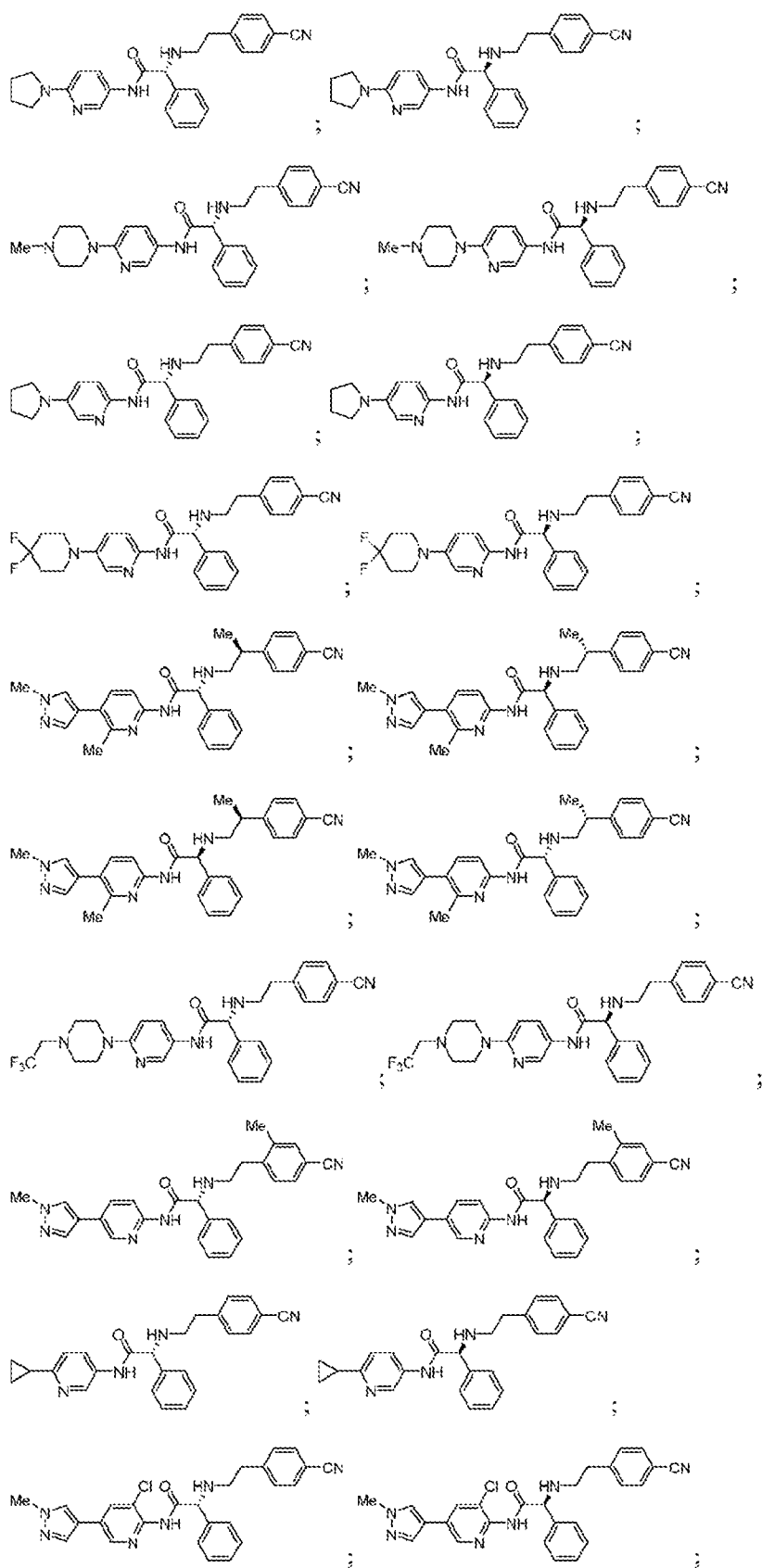


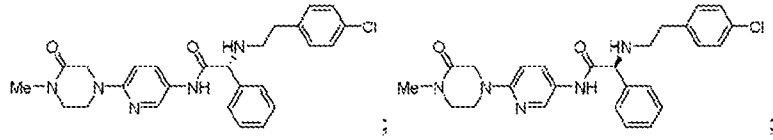
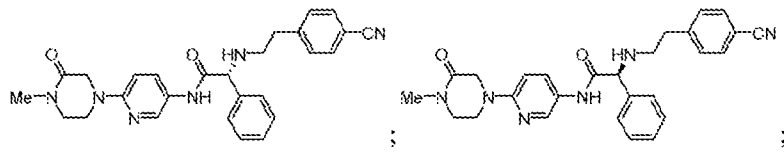
5

10

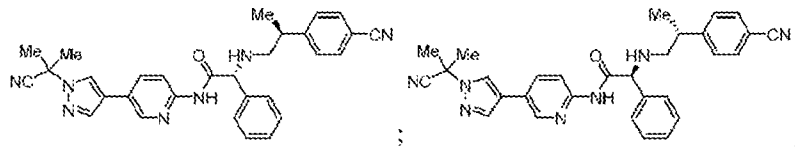
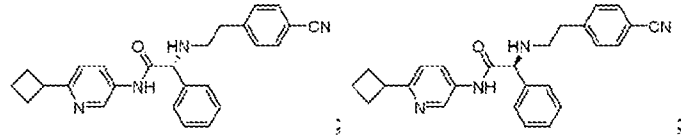
15

20

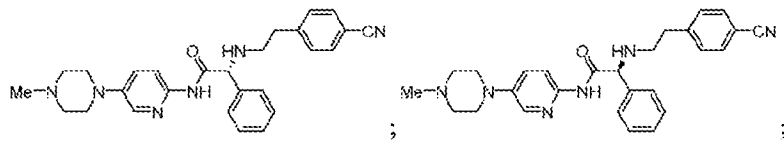
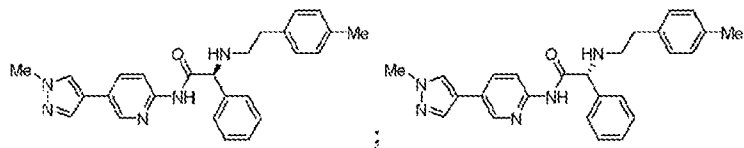
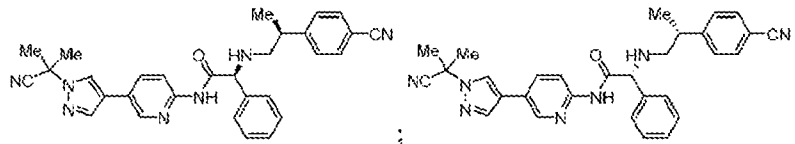




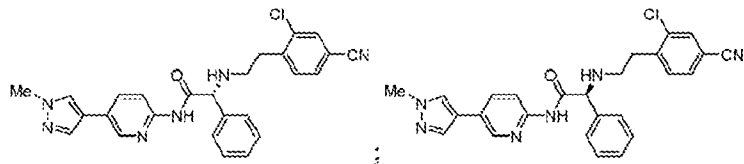
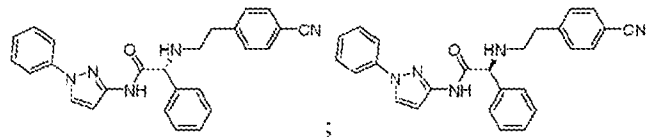
5



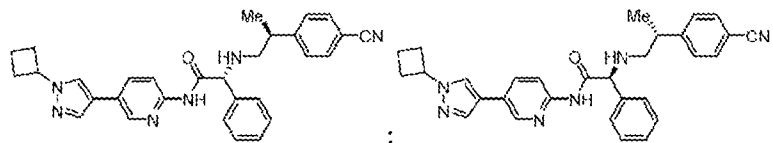
10

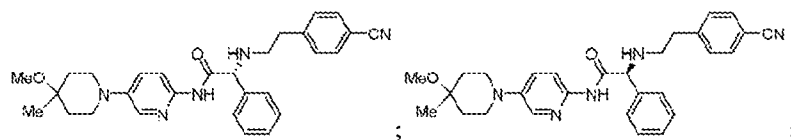
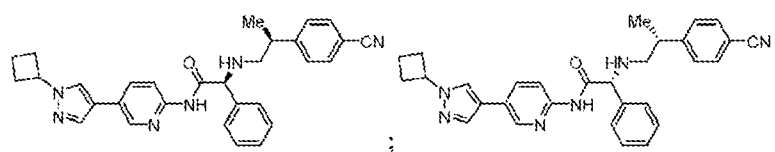


15

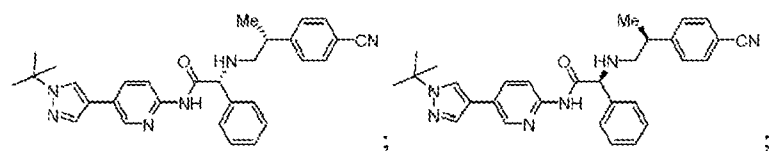
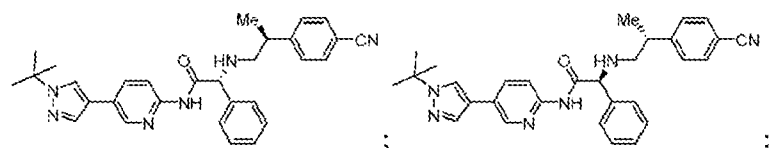


20

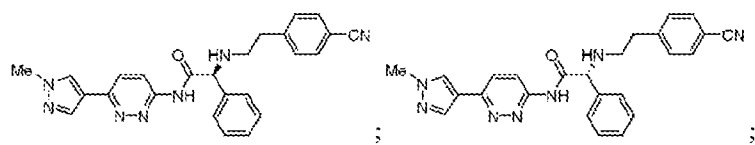
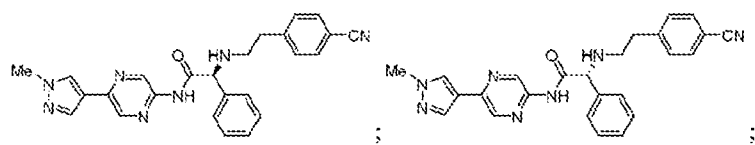
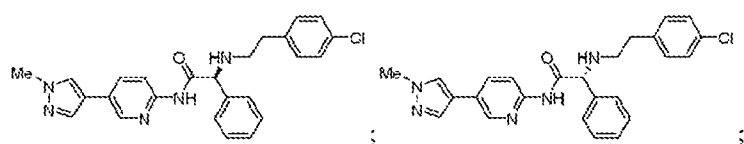




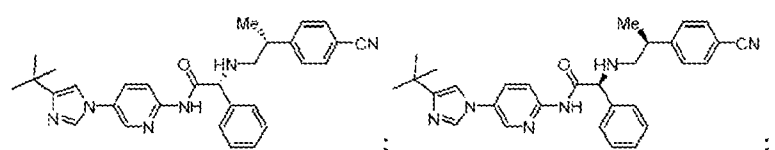
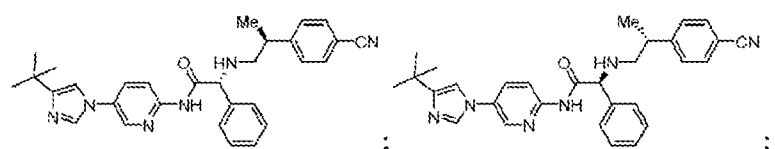
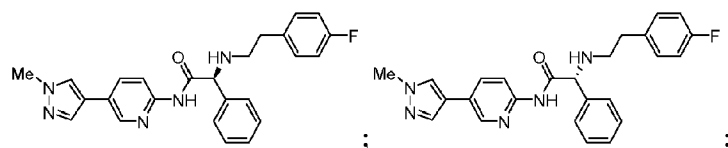
5



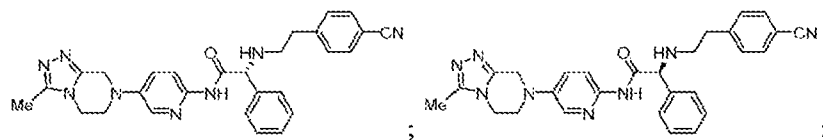
10

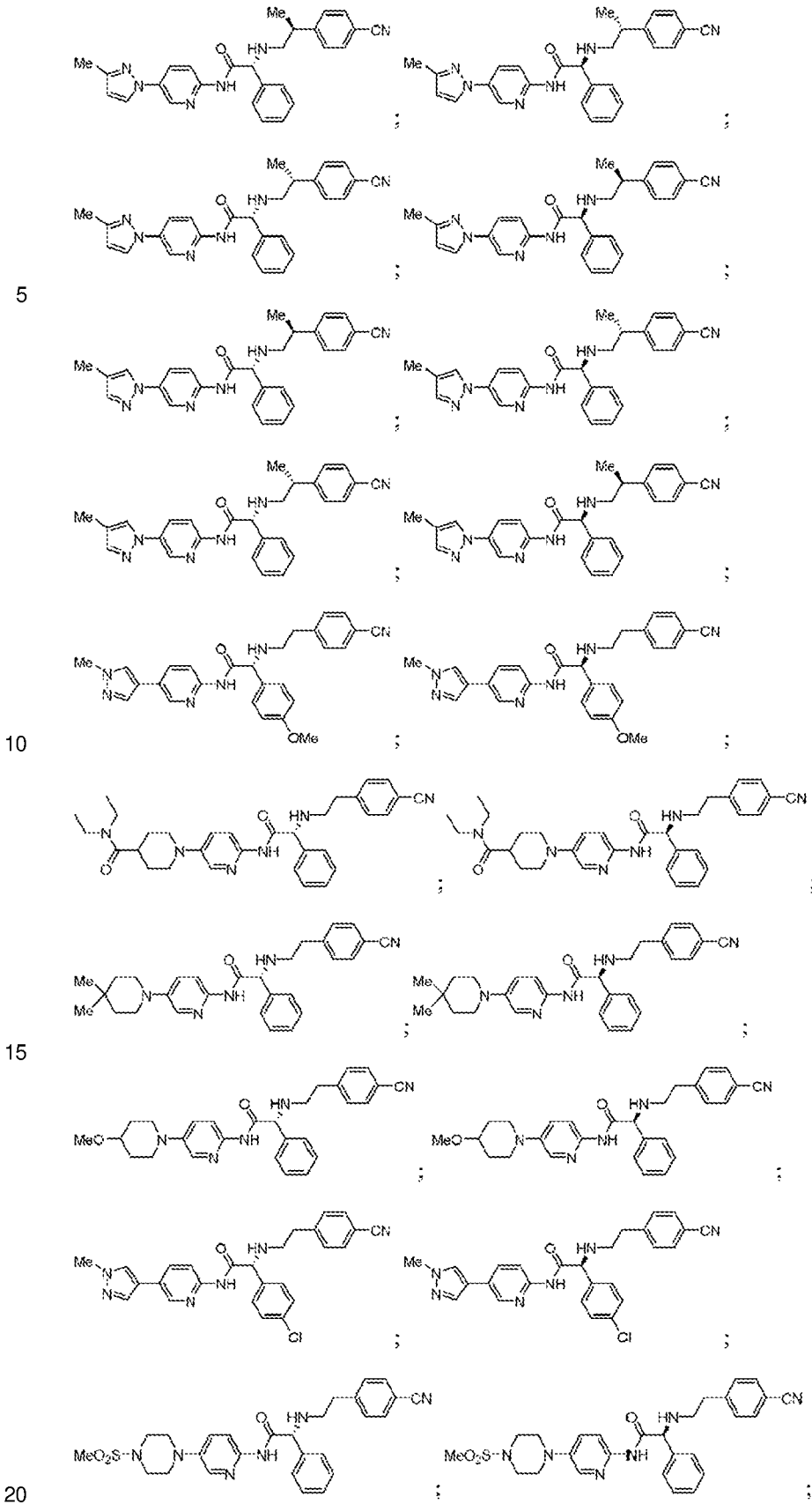


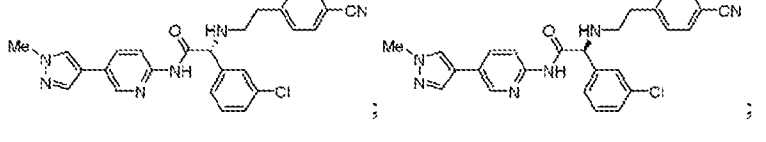
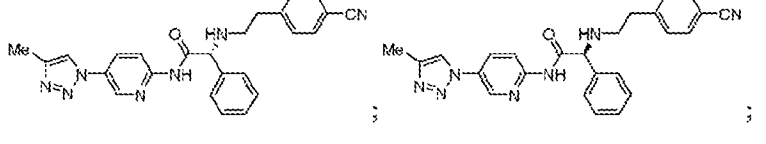
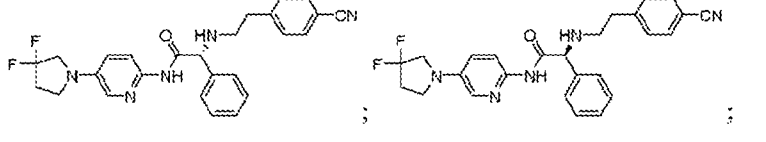
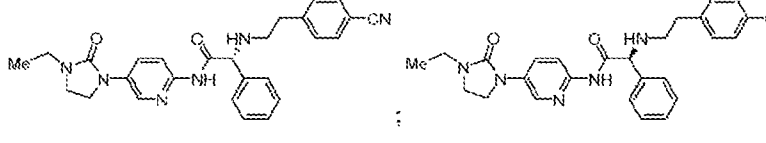
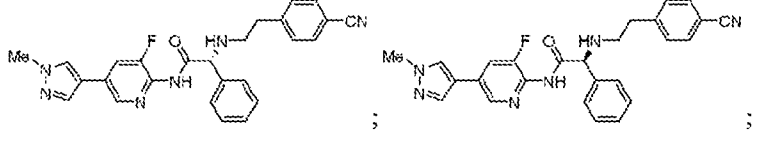
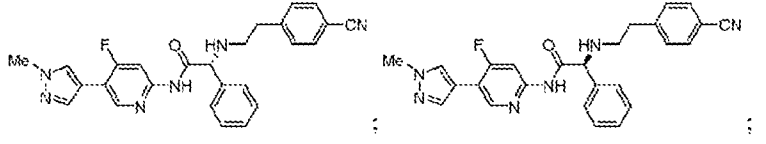
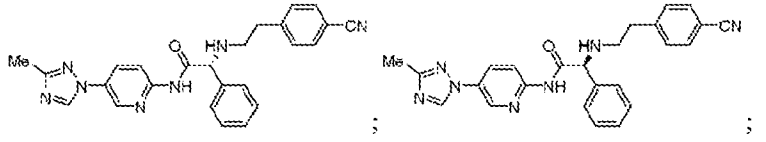
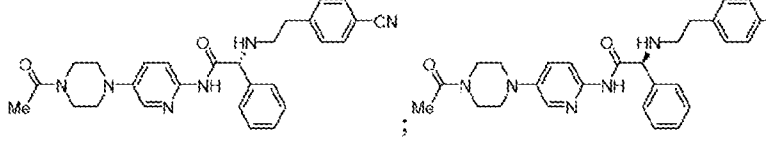
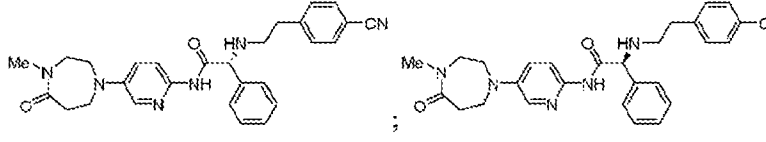
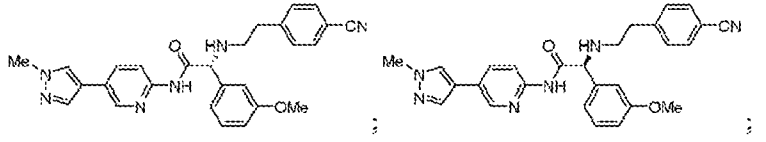
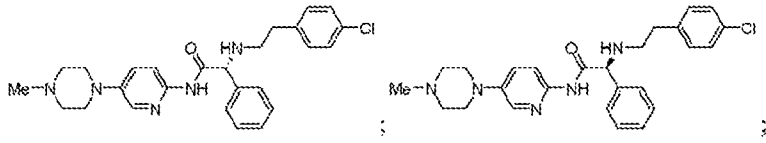
15



20





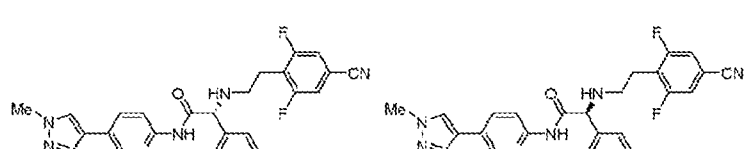
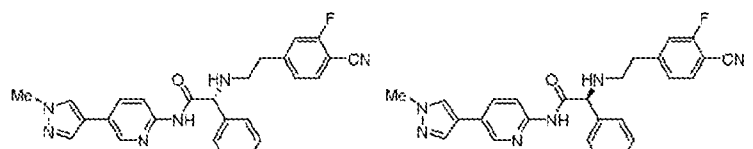
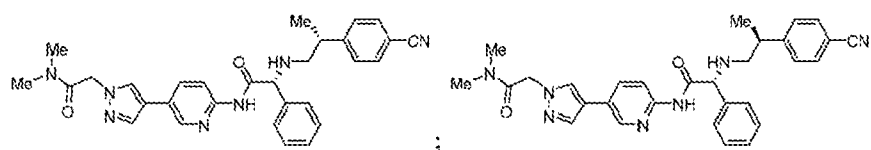
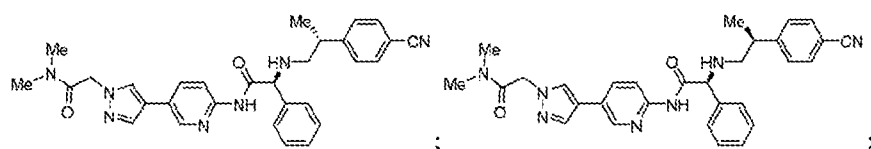
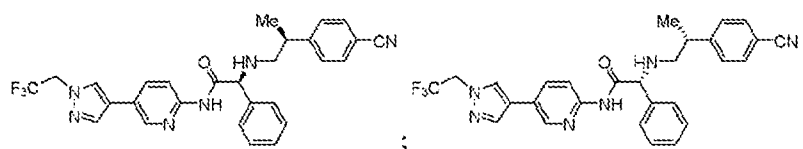
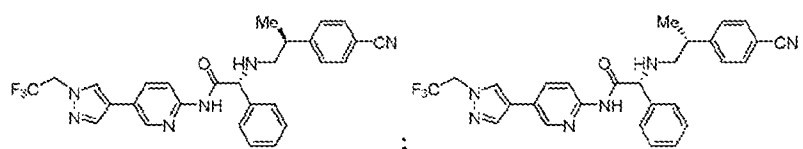
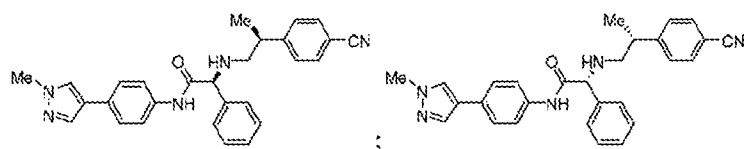
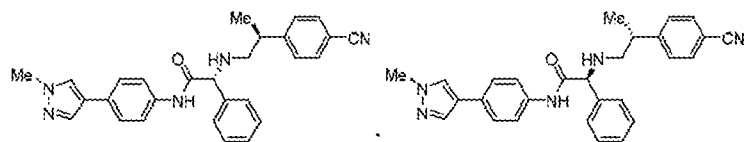
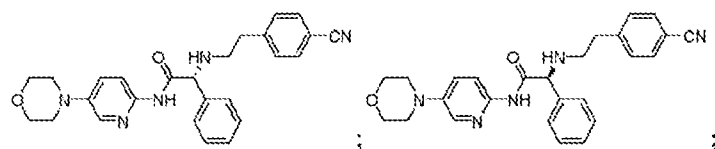
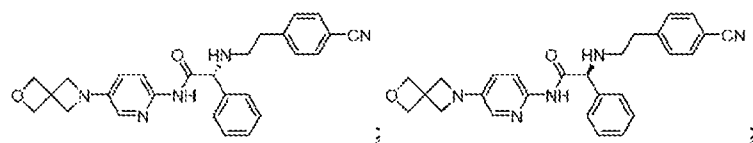


5

10

15

20

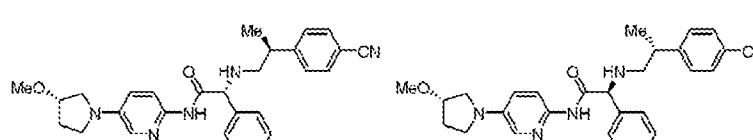
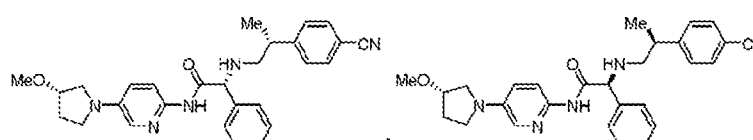
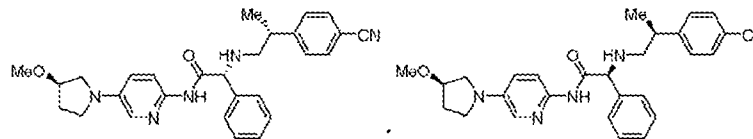
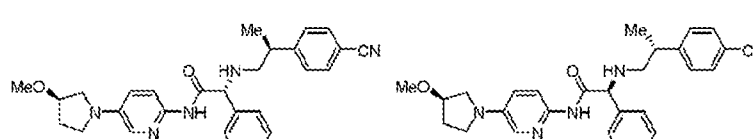
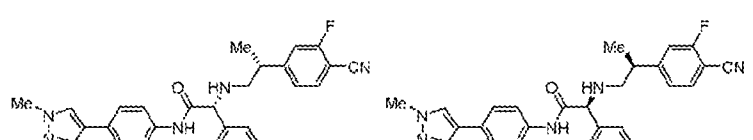
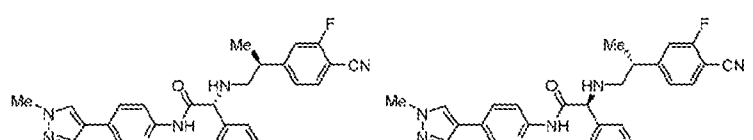
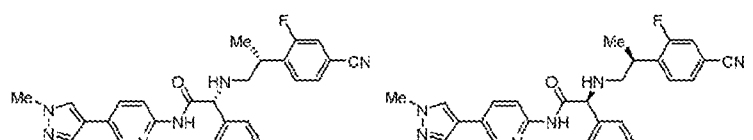
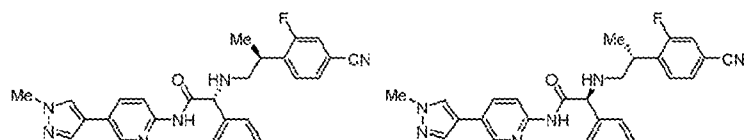
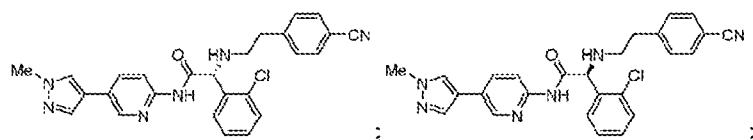
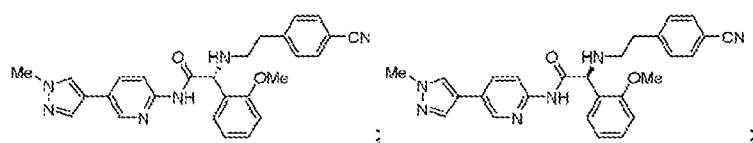


5

10

15

20

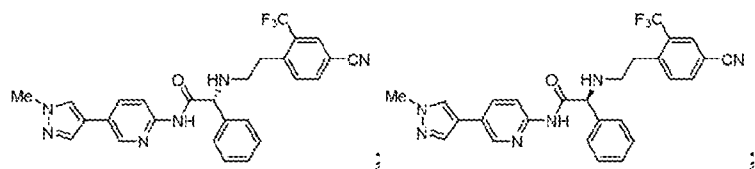
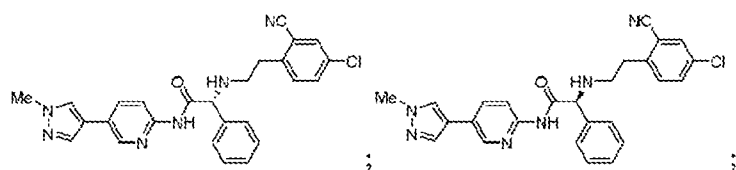


5

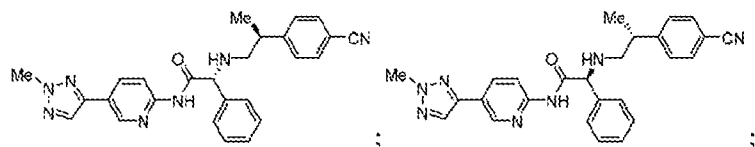
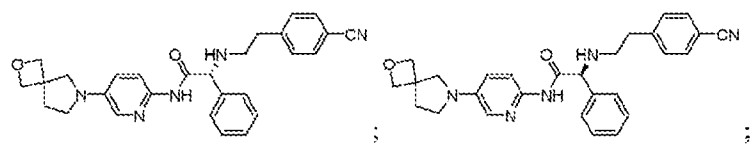
10

15

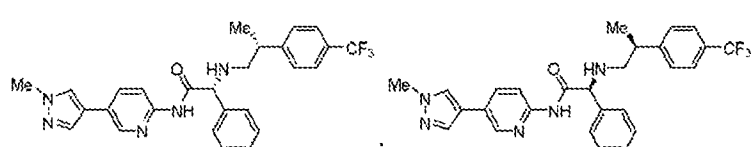
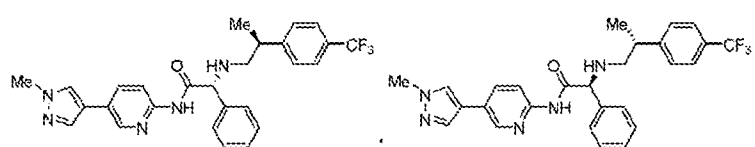
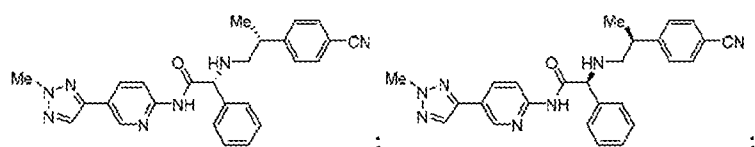
20



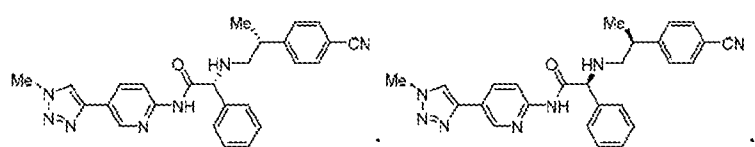
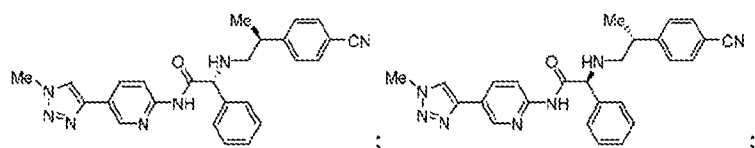
5



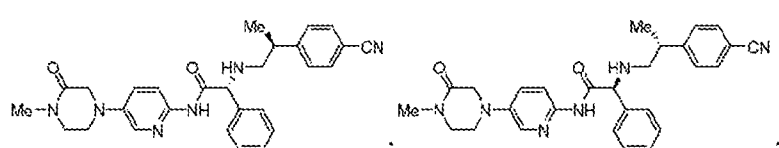
10

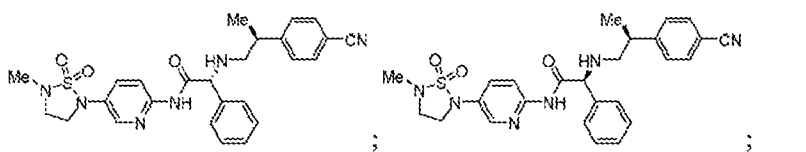
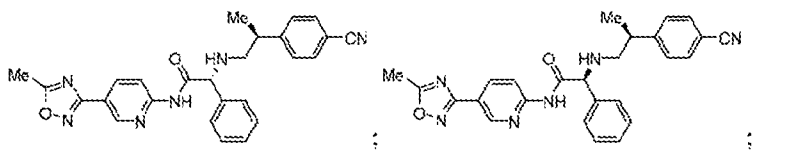
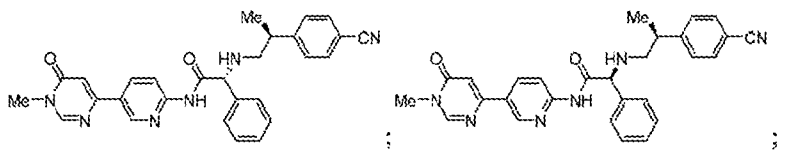
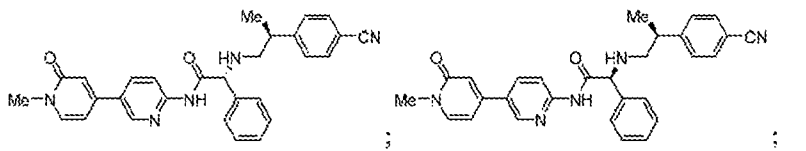
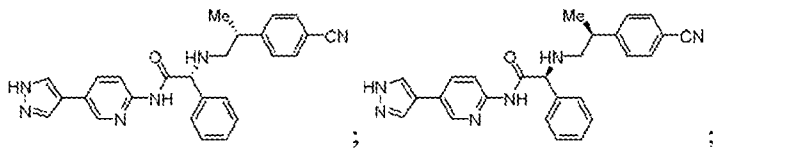
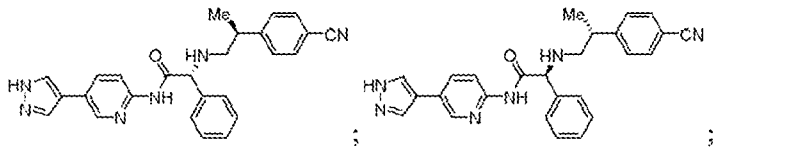
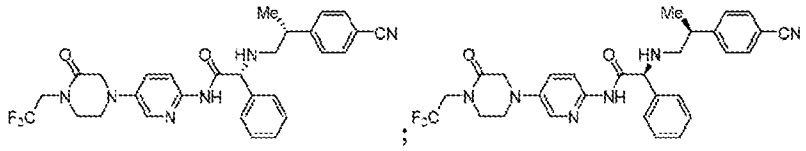
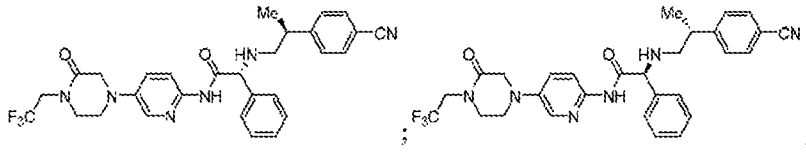
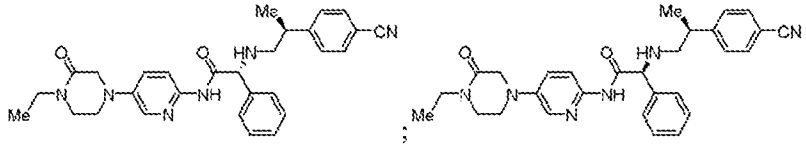
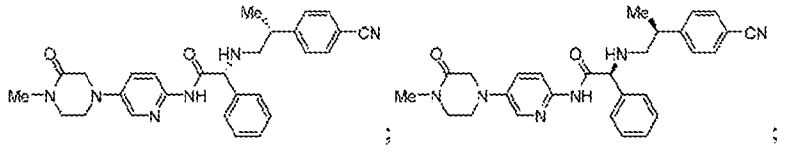


15



20



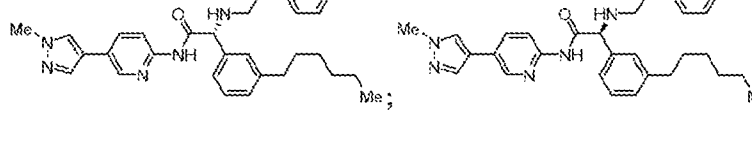
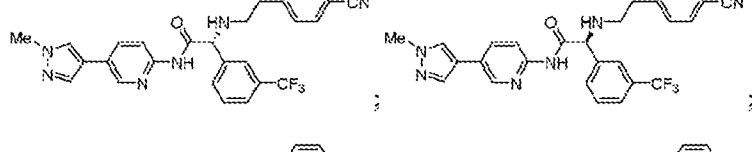
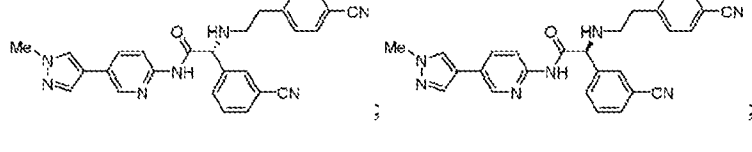
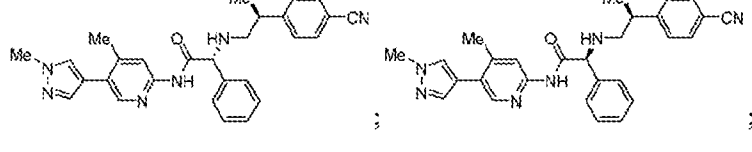
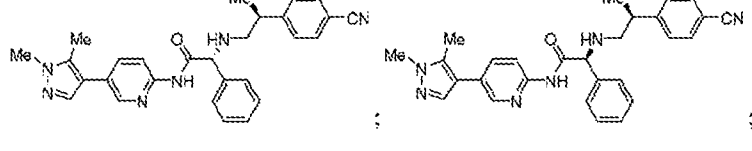
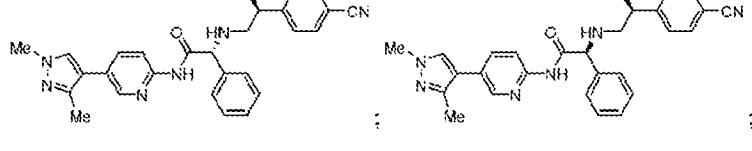
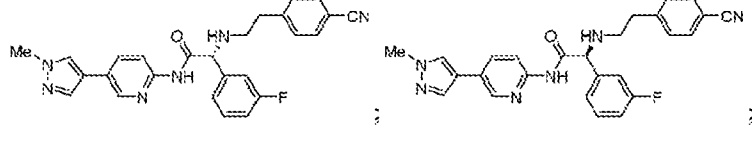
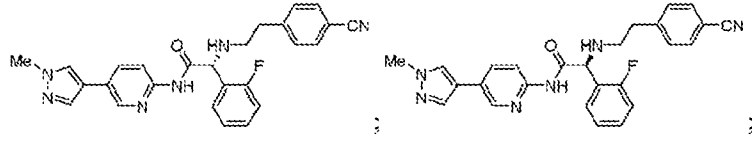
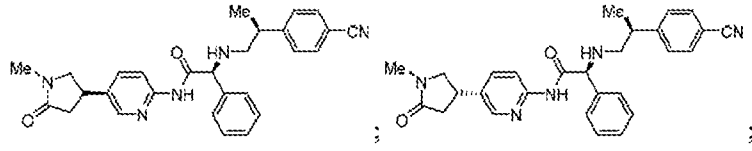
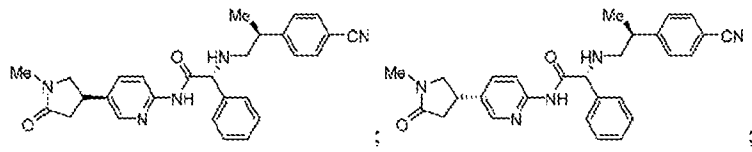


5

10

15

20

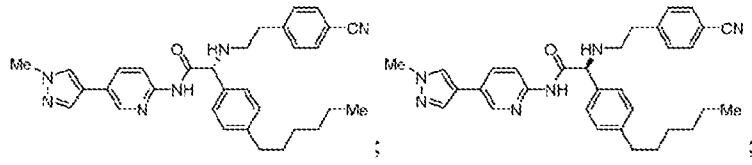
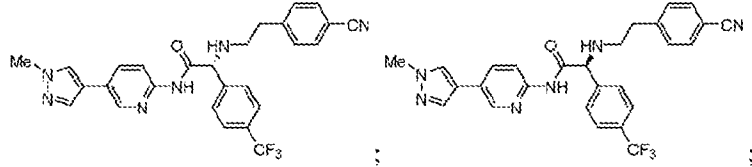
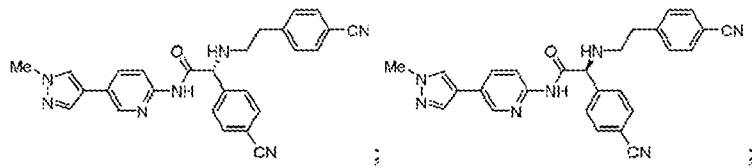


5

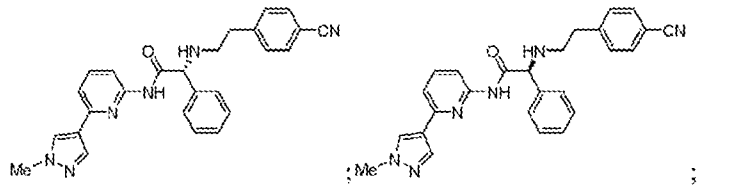
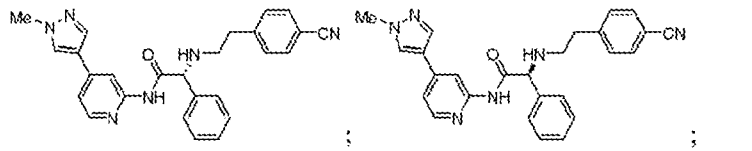
10

15

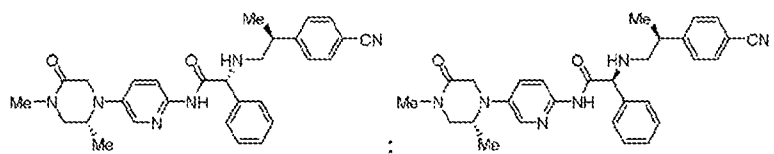
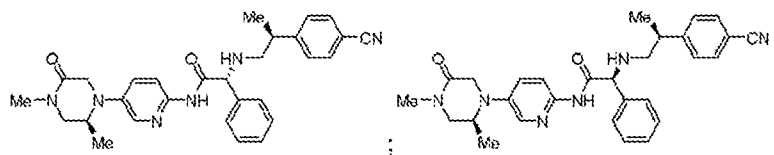
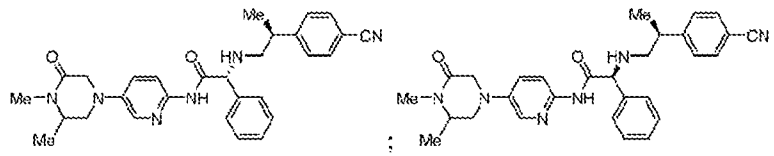
20



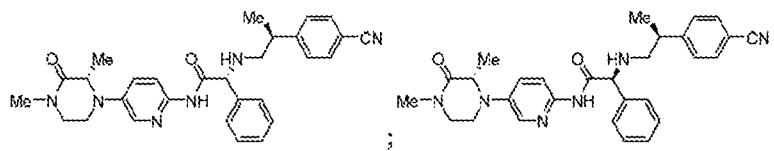
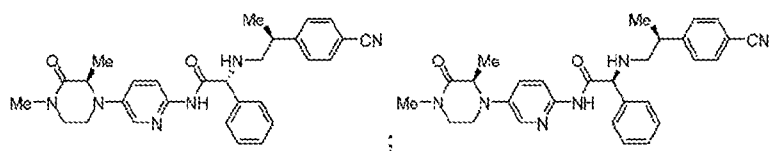
5

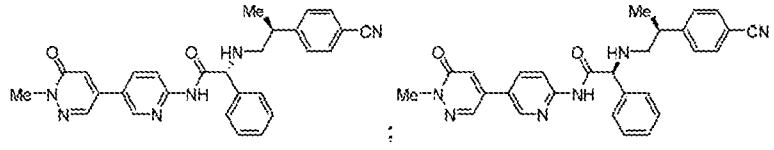
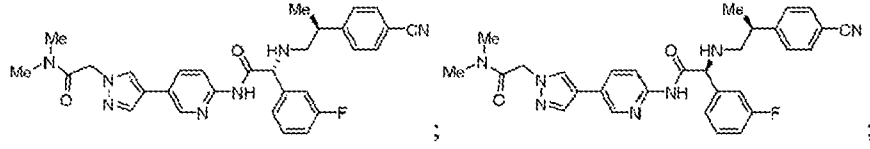
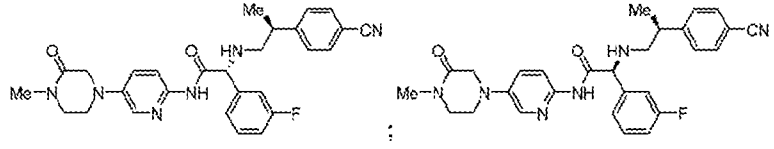
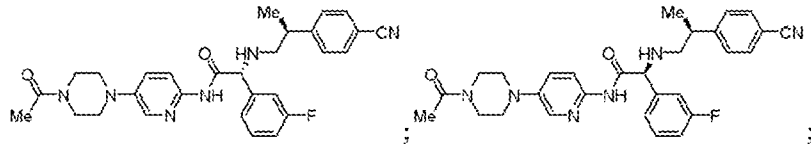
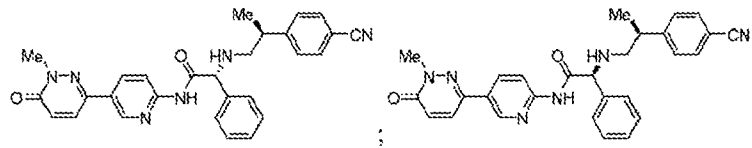
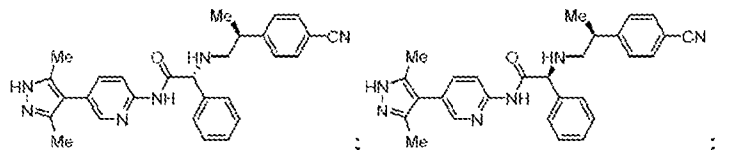
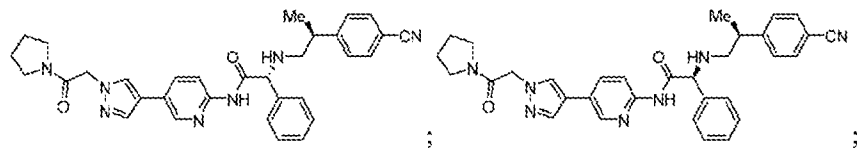
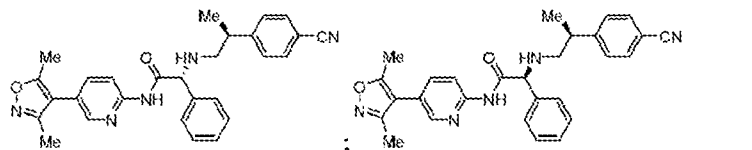
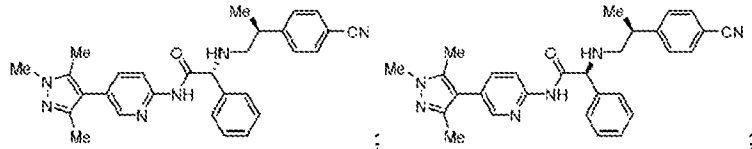
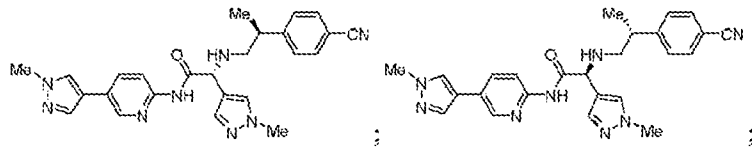


10



15



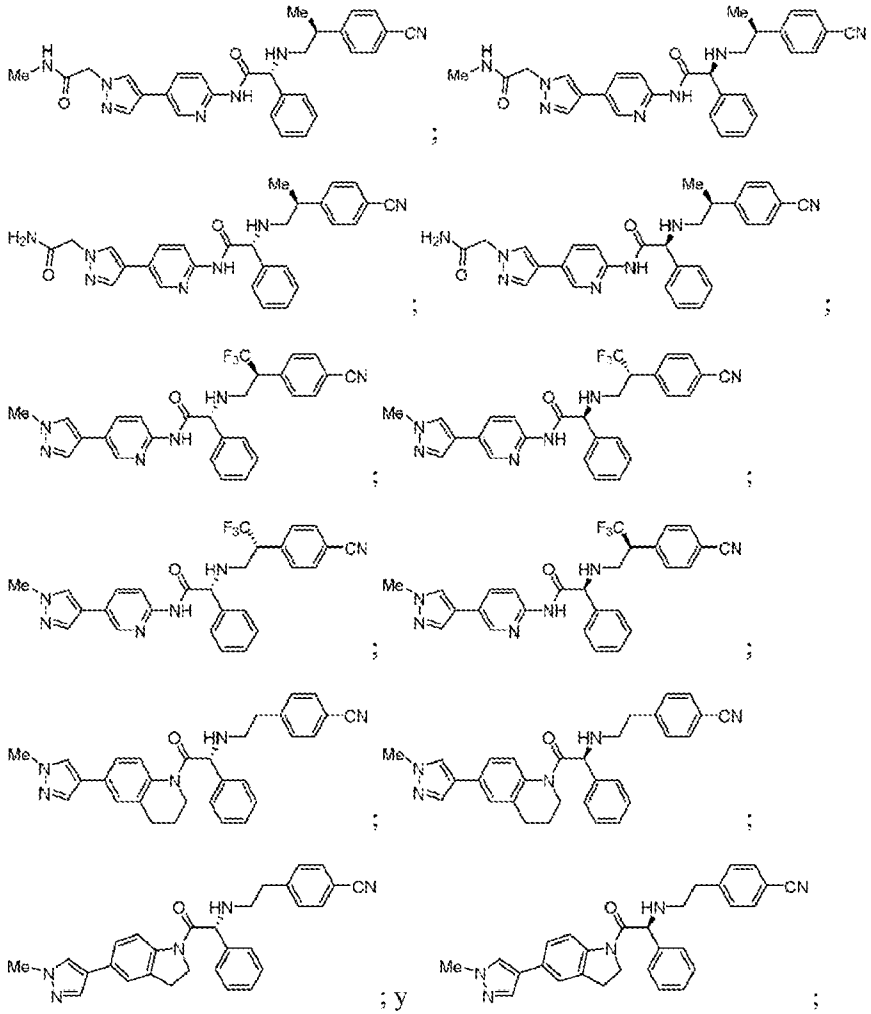


5

10

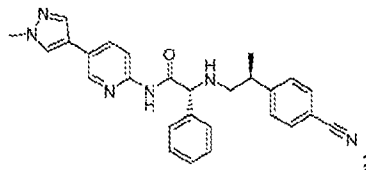
15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de los anteriores.

15 12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por CBP y/o EP300.

30 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en donde el trastorno mediado por CBP y/o EP300 se selecciona de un cáncer, una enfermedad cardíaca, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria y una infección vírica

16. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, en donde el trastorno mediado por CBP y/o EP300 es un cáncer.