

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 749**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2016 PCT/IB2016/053929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17002064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2016 E 16735714 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3317271**

54 Título: **Inhibidores de EZH2 (potenciador del homólogo Zeste 2)**

30 Prioridad:

30.06.2015 US 201562186550 P

14.10.2015 US 201562241254 P

25.03.2016 US 201662313207 P

05.05.2016 US 201662332099 P

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

09.02.2021

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)**

**980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BRACKLEY, III, JAMES A.;
GRAVES, III, ALAN PETERSON;
KNIGHT, STEVEN DAVID;
MCNULTY, KENNETH C.;
NEWLANDER, KENNETH ALLEN y
TIAN, XINRONG**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 804 749 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 EZH2 (potenciador del homólogo Zeste 2)

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones epigenéticas desempeñan un importante papel en la regulación de numerosos procesos celulares incluyendo proliferación celular, diferenciación, y supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en el cáncer, e incluyen cambios globales en el ADN y/o metilación de histonas, desregulación de ARN no codificantes y remodelación del nucleosoma que conducen a la activación aberrante o la inactivación de oncogenes, supresores de tumores y rutas de señalización. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones genéticas que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos se pueden revertir a través de la inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se conoce que diversas metilasas implicadas en la metilación de histonas o ADN se desregulan en el cáncer. De ese modo, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer.

15 EZH2 (gen EZH2 humano: Cardoso, C, y col.; European J of Human Genetics, Vol. 8, n.º 3 páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del Complejo Represor Polycomb 2 (PRC2) que tiene la función de silenciar genes diana mediante trimetilación de la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco proteínas histonas principales implicadas en la estructura de la cromatina en las células eucariotas. Dotadas con un dominio globular principal y una cola N-terminal larga, las Histonas están implicadas en la estructura de los nucleosomas, una estructura de "cuentas en un collar". Las proteínas histonas se modifican altamente con posterioridad a la traducción aunque la Histona H3 es la más ampliamente modificada de las cinco histonas. La expresión "Histona H3" sola es deliberadamente ambigua ya que no distingue entre variantes de secuencia ni estado de modificación. La Histona H3 es una importante proteína en el campo emergente de la epigenética, donde se piensa que sus variantes de secuencia y estados de modificación variables desempeñan un papel en la dinámica y la regulación a largo plazo de los genes.

20 Se ha observado el aumento de la expresión de EZH2 en numerosos tumores sólidos que incluyen los de próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello y correlaciona con la agresividad, metástasis y malas consecuencias del cáncer (Varambally y col. Nature 419:624-629, 2002; Kleer y col. Proc Natl Acad Sci USA 100:11606-11611, 2003; Breuer y col. Neoplasia 6:736-743, 2004; Bachmann y col. Prostate 65:252-259, 2005; Weikert y col. Int. J. Mol. Med. 16:349-353, 2005; Sudo y col. British Journal of Cancer 92:1754-1758, 2005; Bachmann y col. Journal of Clinical Oncology 24:268-273, 2006). Por ejemplo, existe un gran riesgo de reaparición después de prostatectomía en tumores que expresan altos niveles de EZH2, aumento de metástasis, supervivencia más corta sin enfermedad y aumento de muerte en pacientes con cáncer de mama con altos niveles de EZH2 (Varambally y col. Nature 419:624-629, 2002; Kleer y col. Proc Natl Acad Sci USA 100:11606-11611, 2003). Más recientemente, se han identificado mutaciones inactivantes en UTX (proteína ligada a X de repetición de tetraicopéptido ubicuamente transcrito), una H3K27 desmetilasa que tiene una función opuesta a EZH2, en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (incluyendo los tumores renal, glioblastoma, esofágico, de mama, colon, pulmón no microcítico, pulmón microcítico, vejiga, mieloma múltiple, y leucemia mieloide crónica), y los niveles bajos de UTX correlacionan con baja supervivencia en cáncer de mama lo que sugiere que la pérdida de función de UTX conduce a un aumento de H3K27me3 y la represión de los genes diana (Wang y col. Genes & Development 24:327-332, 2010). Conjuntamente, estos datos sugieren que el aumento de niveles de H3K27me3 contribuye a la agresividad del cáncer en numerosos tipos de tumor y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar beneficio terapéutico.

25 Numerosos estudios han informado que la reducción la expresión (*knockdown*) directa de EZH2 mediante ARNip (*siRNA*) o ARNhp (*shRNA*) o la pérdida indirecta de EZH2 mediante tratamiento con el inhibidor de SAH hidrolasa 3-desazanoplanocina A (DZNep) disminuyen la proliferación de líneas celulares de cáncer y la invasión *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo* (González y col., 2008, GBM 2009). Aunque no se conoce el mecanismo preciso mediante el que la actividad anómala de EZH2 conduce al desarrollo de cáncer, numerosos genes diana EZH2 son supresores tumorales lo que sugiere que la pérdida de función de supresor tumoral es un mecanismo clave. Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias estimula el crecimiento e invasión independiente de anclaje y requiere actividad catalítica de EZH2 (Kleer y col. Proc Natl Acad Sci USA 100:11606-11611, 2003; Cao y col. Oncogene 27:7274-7284, 2008).

30 De ese modo, existe una fuerte evidencia que sugiere que la inhibición de la actividad de EZH2 disminuye la proliferación e invasión celular. Por consiguiente, los compuestos que inhiban la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento de cáncer.

35 Los provirus latentes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se silencian como resultado de desacetilación y metilación de las histonas ubicadas en la repetición terminal larga (LTR) viral. Experimentos de inmunoprecipitación de cromatina que usan líneas de linfocitos T Jurkat infectados latentemente han demostrado que EZH2 estaba presente a altos niveles en la LTR de los provirus de VIH silenciados y se desplazaba rápidamente siguiendo la

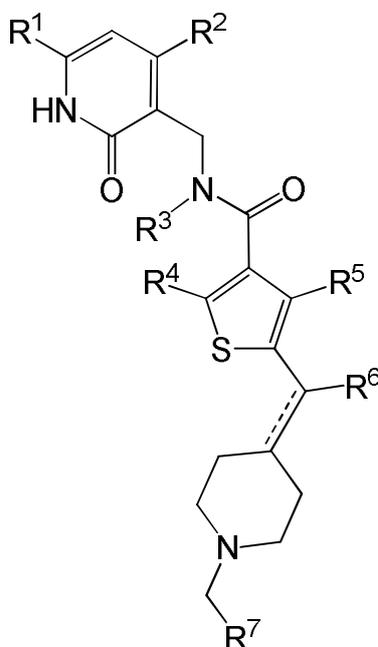
reactivación proviral. La reducción la expresión (*knockdown*) de EZH2 indujo hasta un 40% de los provirus de VIH latentes. La reducción la expresión (*knockdown*) de EZH2 también sensibilizó los provirus latentes a estímulos externos, tales como estimulación del receptor de linfocitos T, y ralentización de la reversión de los provirus activados a la latencia. De forma similar, las poblaciones celulares que apenas respondieron a los estímulos externos portaban provirus de VIH que estaban enriquecidos en H3K27me3 y relativamente empobrecidos en H3K9me3. Estos descubrimientos sugieren que el silenciamiento mediado por PRC2 es una característica importante de la latencia del VIH y que los inhibidores de la metilación de histonas pueden desempeñar un papel útil en estrategias de inducción diseñadas para erradicar reservas de VIH latentes (Friedman y col. J. Virol. 85: 9078-9089, 2011). Estudios adicionales han demostrado que la desmetilación de H3K27 en el promotor proviral sensibiliza los VIH latentes frente a los efectos de vorinostat en cultivos *ex vivo* de células T CD4⁺ (Tripathy y col. J. Virol. 89: 8392-8405, 2015).

Los documentos WO2014/177982, WO2015/004618 y WO2014/195919 desvelan compuestos que son inhibidores de EZH2 y sus usos en terapia y en el tratamiento de cánceres.

El documento WO2012/118812 desvela compuestos heteroarilo bicíclico 6,5 condensados y sus usos en el tratamiento del cáncer.

15 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos según la Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I)

20 en la que:

==== representa un enlace sencillo o doble;

R¹ es -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o hidroxialquilo (C₁-C₄);

R² es alquilo (C₁-C₄);

R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno;

25 o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₃);

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y

30 R⁷ es un anillo saturado o insaturado de 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, , alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄-) y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄-).

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

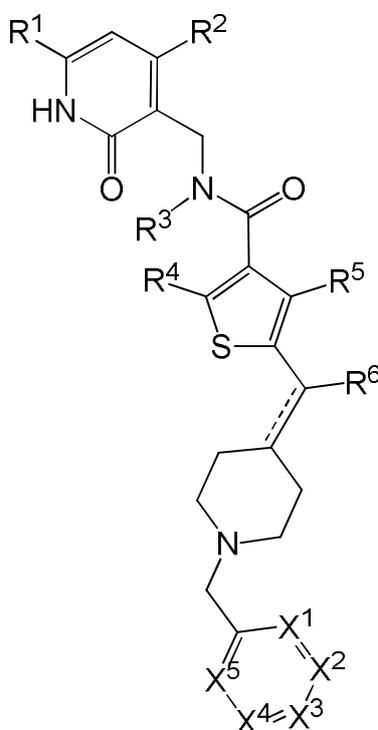
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

- 5 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer, incluyendo el tratamiento de tumores sólidos, por ejemplo cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumores de Wilm, sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, gástrico, vejiga, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, ovárico, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, y tiroides.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se han definido anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

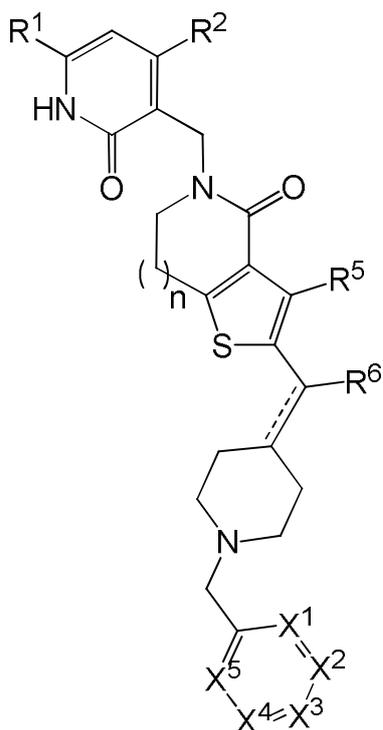


- 15 (II)

en la que:

- ==== representa un enlace sencillo o doble;
 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH;
 20 R¹ es -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o hidroxialquilo (C₁-C₄);
 R² es alquilo (C₁-C₄);
 R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno;
 o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-;
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₃);
 25 R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y
 cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.

- 30 En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

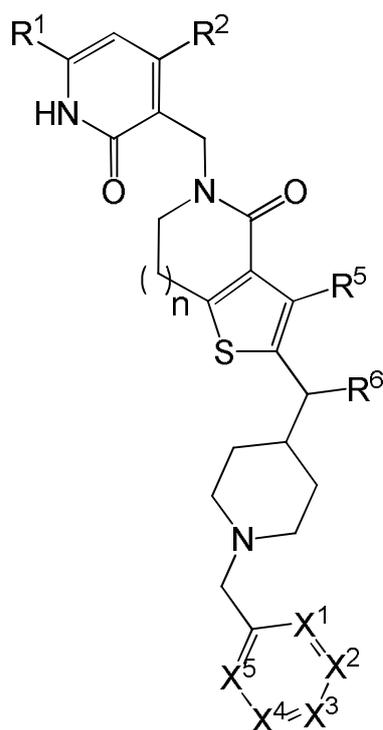


(III)

en la que:

- representa un enlace sencillo o doble;
- 5 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH;
- n es 1 o 2;
- R¹ es -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o hidroxialquilo (C₁-C₄);
- R² es alquilo (C₁-C₄);
- 10 R⁵ es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₃);
- R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y
- cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.
- 15

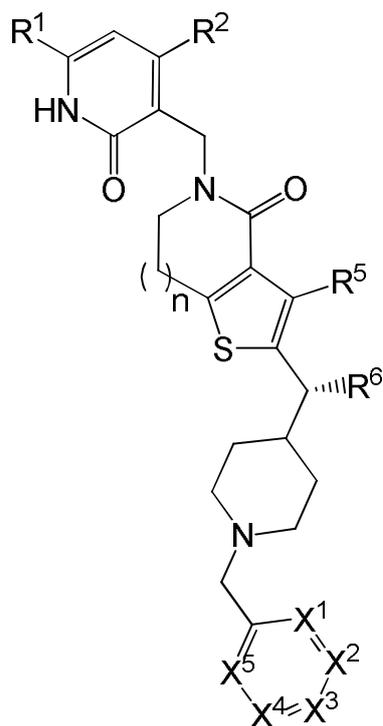
En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (IV) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IV)

en la que:

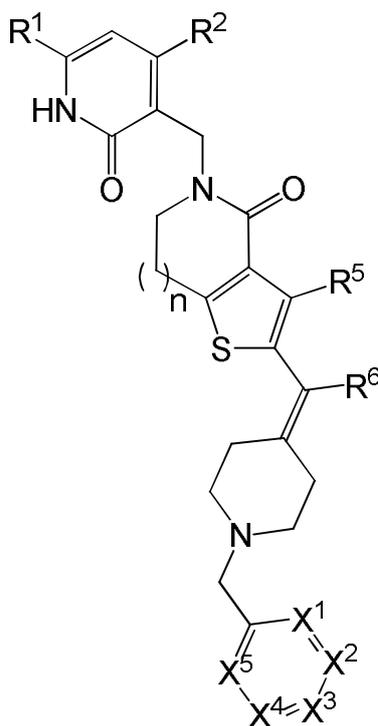
- 5 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH;
 n es 1 o 2;
 R¹ es -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o hidroxialquilo (C₁-C₄);
 R² es alquilo (C₁-C₄);
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₃);
 10 R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y
 cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.
- 15 En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (IV)(a) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IV)(a)

en la que:

- 5 X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH;
 n es 1 o 2;
 R¹ es -NH₂, alquilo (C₁-C₄), o hidroxialquilo (C₁-C₄);
 R² es alquilo (C₁-C₄);
 R⁵ es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₃);
 10 R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y
 cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.
- 15 En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (V) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(V)

en la que:

- 5 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son cada uno independientemente N, CH, o CR^8 , con la condición de que al menos dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son CH;
 n es 1 o 2;
 R^1 es $-NH_2$, alquilo (C₁-C₄), o hidroxialquilo (C₁-C₄);
 R^2 es alquilo (C₁-C₄);
 R^5 es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₃);
 10 R^6 es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y
 cada R^8 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo (C₁-C₄), $-CONH_2$, $-CONH$ alquilo (C₁-C₄), $-CON$ alquilo (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), $-NH_2$, $-NH$ alquilo (C₁-C₄), $-N$ alquilo (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)-, y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.
- 15 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), o (III) en la que ----- representa un enlace sencillo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), o (III) en la que ===== representa un enlace doble.
- En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^1 es alquilo (C₁-C₄). En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^1 es $-NH_2$. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo, etilo, n-propilo, o n-butilo. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son cada metilo.
- 25 En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en la que R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en la que R^3 y R^4 tomados conjuntamente representan $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en la que R^3 y R^4 tomados conjuntamente representan $-CH_2CH_2-$. En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en la que R^3 y R^4 tomados conjuntamente representan $-CH_2CH_2CH_2-$.
- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^5 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^5 es metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^5 es metilo o cloro. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R^5 es metilo. En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos

de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R⁵ es cloro.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a) o (V) en las que R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R⁶ es hidrógeno, metilo o etilo. En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que R⁶ es etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahydrotiopirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄), y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄), y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄), y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄), y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ es piridazinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahydrotiopirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxano, y 1,4-ditiano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄), y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahydrotiopirano, piperazinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ es ciclohexilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en la que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos tres de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que no más de uno de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ es N y al menos tres de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son cada uno independientemente N o CH, con la condición de que al menos tres de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son

cada uno independientemente CH o CR⁸, con la condición de que al menos tres de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ son CH.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, y alcoxi (C₁-C₄). En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (II), (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que cada R⁸ se selecciona independientemente entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo y metoxi.

En una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que n es 1. En otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), (IV), (IV)(a), o (V) en la que n es 2.

Compuestos específicos de la presente invención incluyen:

- 10 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
(R)-2-(1-(1-bencilpiperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
15 (R)-2-(1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)propil)-4-metil-2-tiofeno-3-carboxamida;
20 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-2-(1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
25 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-2-(1-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
30 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-2-(1-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona; y
35 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-((1-metilciclohexil)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por lo general, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Algunas sales de los compuestos descritos que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, incluyendo tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se pueden preparar mediante reacción con una base adecuada. Una sal farmacéuticamente aceptable de este tipo se puede preparar con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-

hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-*bis*deshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácido básico tal como lisina y arginina.

5 Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y éstas se deberían tener en consideración para formar un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como oxalato o trifluoroacetato, aunque no son por sí mismas farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo puede existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétrico). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Del mismo modo, se entiende que un compuesto o sal de Fórmula (I) puede existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula y éstas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos en particular definidos anteriormente en el
15 presente documento. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas.

La invención objeto también incluye compuestos marcados de forma isotópica, que son idénticos a los mencionados en la Fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, e yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , e ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados de forma isotópica de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Por lo general, los compuestos marcados de manera isotópica de Fórmula (I) y siguientes de la presente invención se pueden preparar realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen a continuación, sustituyendo un reactivo marcado de manera isotópica fácilmente disponible por un reactivo no marcado de manera isotópica.

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación elegida en particular. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función en particular de manera que puedan servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el desplazamiento o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez que se administran al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

Algunos excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, agentes emulgentes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, agentes tensioactivos y agentes de tamponamiento. El experto en la técnica observará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente está presente en la formulación y de qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la experiencia en la técnica para permitirles seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas hará uso en la invención. Además, hay un número de fuentes que están disponibles para el experto en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Algunos ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association y the Pharmaceutical Press).

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de modo que se podrían administrar múltiples formas de dosificación unitaria en un momento dado para conseguir la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se mencionó anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, mediante las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmicas). Las composiciones de este tipo se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el excipiente(s).

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

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, oral, no tóxico tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos o gránulos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado del mismo modo tal como un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes algunos agentes saborizantes, conservantes, de dispersión, y colorantes.

Las cápsulas se forman preparando una mezcla de polvo, se ha descrito anteriormente, y llenando vainas de gelatina o no gelatinosa formadas. A la mezcla de polvo se pueden añadir sustancias de deslizamiento y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, polietilenglicol sólido antes de la operación de carga. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico, o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad de la medicina cuando la cápsula se ingiere.

Además, cuando se desee o cuando sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla algunos agentes aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados. Algunos agentes aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Algunos lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Algunos agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante preparación de una mezcla de polvo, por granulación o trituración, añadiendo un agente lubricante y disgregante, y prensando para formar comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y de forma opcional, con un agente aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución de retardo tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular mediante humectación de un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede trabajar a través de la máquina para formar comprimidos y el resultado son pastas formadas de manera imperfecta rotas en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen al comprimido formando matrices por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación para formar comprimidos. El compuesto o sal de la presente

invención también se puede combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se puede comprimir para formar comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Se puede proporcionar un revestimiento protector opaco transparente que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar, o material polimérico, y un revestimiento de pulido de cera. A estos revestimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir las diferentes dosificaciones.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de principio activo. Los jarabes se pueden preparar por disolución del compuesto o sal del mismo de la invención en una solución acuosa saborizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto o sal de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilén sorbitol éteres, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o embebiendo un material con partículas en polímeros, cera, o similares.

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

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

La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. Los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Algunas patologías que se pueden tratar con las composiciones proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cáncer (que también se discute a continuación), enfermedad autoinmune, trastornos fúngicos, artritis, rechazo a injerto, enfermedad intestinal inflamatoria, proliferación inducida después de procedimientos médicos, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, angioplastia, y similares. En algunos casos se observa que las células pueden no estar en un estado de híper o hipoproliferación (estado anómalo) y también requiere tratamiento. Por ejemplo, durante la curación de heridas, las células pueden proliferar "normalmente", pero se desea un aumento de la proliferación.

Se considera que las composiciones proporcionados en el presente documento son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer incluyendo tumores tales como próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas de cuello uterino, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles en el tratamiento de tumores metastásicos o malignos. De forma más particular, los cánceres que se pueden tratar con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumor tales como carcinomas y sarcomas astrocítico, mama, cuello uterino, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, pulmón, oral, ovárico, próstata y tiroides. De forma más específica, estos compuestos se pueden usar para tratar: Corazón: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico(osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumor de células gigantes maligno, osteoccondroma (exostosis osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia de cuello uterino pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar), tumores de células de la granulosa y de la teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma);

Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las aplicaciones mencionadas anteriormente o una relacionada con las mismas.

Los compuestos y composiciones de la invención también se pueden usar para tratar o curar infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de infección por VIH. En otra realización, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en la cura de infección por VIH. En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la cura de infección por VIH.

Los presentes compuestos se pueden combinar con o coadministrar con otros agentes terapéuticos, en particular agentes que pueden aumentar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidado de apoyo (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico. En una realización en particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico. En otra realización más, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de EZH2 de la presente descripción no son en sí ni por sí mismos activos ni significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser o no activa como una terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

Con el término "coadministración" y derivados del mismo como se emplea en esta memoria se hace referencia a cualquier administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto de inhibición de EZH2, como se describe en el presente documento, y un principio o principios activos adicionales, conocidos porque son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento con radiación. La expresión adicional, principio o principios activos, como se emplea en esta memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido porque demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente con necesidad de tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad cercana en el tiempo entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

Por lo general, cualquier agente antineoplásico que tenga actividad con respecto a un tumor susceptible de ser tratado se puede coadministrar en el tratamiento de cánceres especificados en la presente invención. Algunos ejemplos de agentes de este tipo se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice of Oncology de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con una experiencia habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Algunos agentes antineoplásicos habituales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación del platino; agentes de alquilación tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclina, actinomycinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores no receptores de la angiogénesis de la tirosina quinasa; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Por lo general, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad con respecto a una neoplasia susceptible de ser tratada se puede utilizar en combinación con los compuestos de la invención, con la condición de que el agente en particular sea clínicamente compatible con la terapia empleando un compuesto de la invención. Algunos agentes antineoplásicos habituales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, análogos nucleósidos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de la ruta de transducción de señales incluyendo inhibidores del crecimiento celular o de la función del factor de crecimiento, inhibidores del angiogénesis, e inhibidores de la serina/treonina quinasa u otra quinasa; inhibidores de

quinasa dependiente de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo agentes monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Algunos agentes de oncología seleccionados que se pueden usar en combinación con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo, abarelix, abiraterona, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, alectinib, anastrozol, atezolizumab, axitinib, belinostat, bendamustina, bevacizumab, blinatumomab, bortezomib, bosutinib, brentuximab vedotina, cabazitaxel, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, cetuximab, clofarabina, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, daratumumab, dasatinib, degarelix, denosumab, dinutuximab, docetaxel, doxorubicina, elotuzumab, enzalutamida, epirubicina, eribulina, erlotinib, everolimus, filgrastim, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, goserelina, ibritumomab, ibrutinib, idelalisib, imatinib, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, ixazomib, lapatinib, lenalidomida, lenvatinib, letrozol, leucovorina, leuprolida, mecloretamina, necitumumab, nelarabina, netupitant, nilotinib, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, olaparib, omacetaxina, osimertinib, oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib, palonosetron, panitumumab, panobinostat, pazopanib, pembrolizumab, pemetrexed, pertuzumab, plerixafor, pomalidomida, ponatinib, pralatrexato, ramucirumab, regorafenib, rituximab, rolapitant, romidepsina, sipuleucel-T, sonidegib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus, tipiracilo, topotecán, trabectedina, trametinib, trastuzumab, trifluridina, triptorelina, uridina, vandetanib, vemurafenib, venetoclax, vincristina, vismodegib, y vorinostat.

Los análogos nucleósidos son los compuestos que se convierten en desoxinucleótido trifosfatos y se incorporan en ADN en replicación en lugar de citosina. Las ADN metiltransferasas se llegan a unir de forma covalente con las bases modificadas dando como resultado una enzima inactiva y reducción de la metilación del ADN. Algunos ejemplos de análogos nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina que se usan para el tratamiento de trastornos mielodisplásicos. Algunos inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento de linfoma de linfocitos T cutáneo. Las HDAC modifican la cromatina a través de la desacetilación de histonas. Además, tienen una diversidad de sustratos que incluyen numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Otros inhibidores de HDAC están en desarrollo.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se emplea en esta memoria, este cambio es proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Algunos inhibidores de la ruta de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa asociadas a receptores, tirosina quinasa no asociadas a receptores, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidil inositol-3-OH quinasa, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras. Los inhibidores de la ruta de transducción de señales se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y procedimientos descritos anteriormente.

Los inhibidores de la angiogénesis de quinasa asociada a receptores también pueden encontrar uso en la presente invención. Algunos inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se han discutido anteriormente con respecto a inhibidores de transducción de señales (ambos son tirosina quinasa asociadas a receptores). Otros inhibidores se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen a VEGFR (la tirosina quinasa asociada a receptores), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña (alfa_v beta₃) que inhiben la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

Varios inhibidores de receptores del factor de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de receptor del factor de crecimiento se puede emplear en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y procedimientos/ usos descritos en el presente documento. El trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es el cetuximab (Erbitux™, C225). El bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Algunos ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb®) y erlotinib (TARCEVA®). El mesilato de imatinib (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Algunos ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante M o la fase de mitosis del ciclo celular. Algunos ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, mediante su unión con esta proteína. A continuación, parece que el desensamblaje de la proteína se inhibe con la detención de la mitosis y la sorpresiva muerte celular. Algunos ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo, docetaxel.

Paclitaxel, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster de 5 β ,20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como TAXOL® en una solución inyectable. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. Se aisló por primera vez en 1971 en Wani y col. J. Am. Chem. Soc., 93: 2325 (1971), que caracterizaron su estructura mediante procedimientos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo de ese modo el crecimiento de las células cancerosas. Schiff y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 1561-1565 (1980); Schiff y col., Nature, 277: 665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston y col., Studies in Organic Chemistry vol. 26, con el título "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Ámsterdam, 1986) pp 219-235.

El paclitaxel ha sido aprobado en Estados Unidos para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario (Markman y col., Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire y col., Ann. Int. Med., 111: 273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes y col., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig y col., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y col., Sem. Oncol., 20: 56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquistica (Woo y col., Nature, 368: 750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. y col, Cancer Chemotherapy Pocket Guide 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración límite (50 nM) (Kearns, C.M. y col., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995).

El docetaxel, *N-terc*-butil éster de (2R,3S)-*N*-carboxi-3-fenilisoserina, 13-éster con 4-acetato 2-benzoato de 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible en el mercado como TAXOTERE® en forma de una solución inyectable. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído de las partículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Algunos ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalcoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento de cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincalcoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN® en forma de una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroibutanodioato (1:2) (sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anticáncer no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos en el tumor. Algunos ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL® en forma de una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer metastásico testicular y de ovario y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis principal del cisplatino son nefrotoxicidad, que se puede controlar mediante por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARAPLATIN® en forma de una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la supresión de la médula ósea.

- Los agentes de alquilación son agentes anticáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Por lo general, los agentes de alquilación forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol. Está alquilación altera la función del ácido nucleico conduciendo a la muerte celular. Algunos ejemplos de agentes de alquilación incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán, y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.
- La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios de la ciclofosfamida limitantes de las dosis más comunes son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.
- El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.
- El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos de LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.
- El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos de MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.
- La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfoma no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.
- La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la dacarbazina.
- Los agentes antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Por lo general, una acción de este tipo da como resultado complejos de ADN estables por rotura de la hebra, lo que altera la función habitual de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Algunos ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.
- La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos, y anorexia son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la dactinomicina.
- La daunorrubicina, hidrocloreto de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o en forma de un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.
- La doxorubicina, hidrocloreto de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado en una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.
- La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de las dosis más comunes de la bleomicina.
- Algunos inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

- 5 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas por lo general afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las hebras del ADN. Las roturas de las hebras se acumulan y posteriormente se produce la muerte celular. Algunos ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.
- 10 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable o cápsula como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer testicular y de cánceres de células no microcíticas de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de la leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.
- 15 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable como VUMON® y normalmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.
- 20 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis del ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de este modo la síntesis del ADN. En consecuencia, la fase S no continúa y se produce la muerte celular. Algunos ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.
- 25 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)-pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración del 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis del timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. Por lo general, el resultado es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.
- 30 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S mediante ante la inhibición del alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia, y mucositis.
- 35 La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis del ADN por un mecanismo no especificado hasta el momento. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son algunos efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.
- 40 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis del ADN por un mecanismo no especificado hasta el momento. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo,
- 45 se pueden producir efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.
- 50 La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S mediante el bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.
- 55 El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación del ADN a través de la inhibición del ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia,

trombocitopenia y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de la administración del metotrexato.

Las camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Algunos ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina que se describen a continuación.

El irinotecán HCl, hidrocloreto de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidin) carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

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

El topotecán HCl, monohidrocloreto de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I - ADN e impide el religamiento de roturas de hebras sencillas producidas por la Topoisomerasa I como respuesta a una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer de pulmón microcítico. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

Además, los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar en combinación con uno u otros agentes más que pueden ser útiles en el tratamiento o cura del VIH.

Algunos ejemplos de agentes de este tipo incluyen, pero no se limitan a:

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina y agentes similares;

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (incluyendo un agente que tiene actividad antioxidación tal como immunocal, oltipraz, etc.) tales como nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, y agentes similares;

Inhibidores de proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir y agentes similares;

Inhibidores de entrada, unión y fusión tales como enfuvirtida (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix y agentes similares;

Inhibidores de integrasa tales como raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, cabotegravir y agentes similares;

Inhibidores de maduración tales como PA-344 y PA-457, y agentes similares; e

Inhibidores de CXCR4 y/o CCR5 tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427.857), TAK449, así como los que se describen en los documentos WO 02/74769, WO2004/054974,

Documentos WO2004/055012, WO2004/4055010, WO2004/055016, WO2004/055011 y WO2004/054581 y agentes similares.

Algunos ejemplos adicionales donde se pueden usar los compuestos de la presente invención en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento del VIH se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1:

Aprobación de la FDA	Marca Comercial	Nombre Genérico	Fabricante
<i>Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósidos (NRTI)</i>			
1987	Retrovir	zidovudina, azidotimidina, AZT, ZDV	GlaxoSmithKline
1991	Videx	didanosina, didesoxiinosina, ddI	Bristol-Myers Squibb
1992	Hivid	zalcitabina, didesoxicitidina, ddC	Roche Pharmaceuticals

45

(continuación)

Aprobación de la FDA	Marca Comercial	Nombre Genérico	Fabricante
<i>Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósidos (NRTI)</i>			
1994	Zerit	estavudina, d4T	Bristol-Myers Squibb
1995	Epivir	lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline
1997	Combivir	lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline
1998	Ziagen	sulfato de abacavir, ABC	GlaxoSmithKline
2000	Trizivir	abacavir + lamivudina + zidovudina	GlaxoSmithKline
2000	Videx EC	didanosina con revestimiento entérico, ddl EC	Bristol-Myers Squibb
2001	Viread	fumarato de diisoproxilo de tenofovir, TDF	Gilead Sciences
2003	Emtriva	emtricitabina, FTC	Gilead Sciences
2004	Epzicom	abacavir + lamivudina	GlaxoSmithKline
2004	Truvada	emtricitabina + fumarato de disoproxilo de tenofovir	Gilead Sciences
<i>Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (NNRTI)</i>			
1996	Viramune	nevirapina, NVP	Boehringer Ingelheim
1997	Rescriptor	delavirdina, DLV	Pfizer
1998	Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol-Myers Squibb
2008	Intelence	Etravirina	Tibotec Therapeutics
<i>Inhibidores de Proteasa (PI)</i>			
1995	Invirase	mesilato de saquinavir, SQV	Roche Pharmaceuticals
1996	Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
1996	Crixivan	indinavir, IDV	Merck
1997	Viracept	mesilato de nelfinavir, NFV	Pfizer
1997	Fortovase	saquinavir (ya no se comercializa)	Roche Pharmaceuticals
1999	Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
2000	Kaletra	lopinavir + ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
2003	Reyataz	sulfato de atazanavir, ATV	Bristol-Myers Squibb
2003	Lexiva	fosamprenavir cálcico, FOS-APV	GlaxoSmithKline
2005	Aptivus	tripranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
2006	Prezista	Darunavir	Tibotec Therapeutics
<i>Inhibidores de Fusión</i>			
2003	Fuzeon	Enfuvirtida, T-20	Roche Pharmaceuticals & Trimeris
<i>Inhibidores de Entrada</i>			
2007	Selzentry	Maraviroc	Pfizer
<i>Inhibidores de Integrasa</i>			
2007	Isentress	Raltegravir	Merck
2013	Tivicay	Dolutegravir	ViiV Healthcare
---	---	Cabotegravir	

El alcance de las combinaciones de compuestos de la presente invención con agentes de VIH no se limita a las mencionadas anteriormente, pero incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para la cura o tratamiento del VIH. Como se ha indicado, en combinaciones de este tipo, los compuestos de la presente invención y otros agentes de VIH se pueden administrar por separado o en conjunto. Además, la administración de un agente puede ser anterior, simultánea, o posterior a la administración del otro agente(s).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes útiles como potenciadores farmacológicos así como con o sin compuestos adicionales para la prevención o tratamiento del VIH. Algunos ejemplos de potenciadores farmacológicos de este tipo (o refuerzos farmacocinéticos) incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, GS-9350, y SPI-452. El ritonavir es el ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-1[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, éster de 5-tiazolilmetilo, [5S-(5S*,8R*,10R*,11R*)] y está disponible en los Laboratorios Abbott de Abbott park, Illinois, como Norvir. El ritonavir es un inhibidor de proteasa del VIH indicado con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infección por VIH. El ritonavir también inhibe el metabolismo farmacológico mediado por P450 así como el sistema de transporte celular de glicoproteína P (Pgp), dando como resultado de ese modo a un aumento de las concentraciones del compuesto activo dentro del organismo. GS-9350 es un compuesto que se está desarrollando en Gilead Sciences de Foster City California como un potenciador farmacológico. SPI-452 es un compuesto que se está desarrollando en Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Maryland, como un potencial farmacológico.

En el presente documento se describen los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o prevención de afecciones autoinmunes e inflamatorias que se pueden mejorar mediante la inhibición de EZH1 y / o EZH2 y de ese modo, por ejemplo, modulan el nivel de expresión de genes diana activados por metilación activada y reprimidos por metilación, o modulan la actividad de señalización de proteínas.

La inflamación representa un grupo de respuestas vasculares, celulares y neurológicas al traumatismo. La inflamación se puede caracterizar como el movimiento de células inflamatorias tales como monocitos, neutrófilos y granulocitos en los tejidos. Normalmente esto está asociado con la reducción de la función de la barrera endotelial y edema en los tejidos. La inflamación se puede clasificar como aguda o crónica. La inflamación aguda es la respuesta inicial del organismo a estímulos dañinos y ese consigue mediante el aumento del movimiento de plasma y leucocitos de la sangre a los tejidos lesionados. Una cascada de sucesos bioquímicos se propaga y madura la respuesta inflamatoria, que implica al sistema vascular local, el sistema inmune, y diversas células dentro del tejido lesionado. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, conduce a un desplazamiento que lo sucesivo den el tipo de células que están presentes en el sitio de inflamación y se caracteriza por una destrucción vinculación simultánea del tejido del proceso inflamatorio.

Cuando se produce como parte de una respuesta inmune a la infección o como una respuesta aguda a un traumatismo, la inflamación puede ser beneficiosa y normalmente es autolimitante. Sin embargo, la inflamación puede ser perjudicial en diversas condiciones. Esto incluye la producción de inflamación excesiva como respuesta a agentes infecciosos, que puede conducir a daño significativo en órganos y muerte (por ejemplo, en el entorno de la sepsis). Por otra parte, la inflamación crónica es generalmente perjudicial y está en la raíz de numerosas enfermedades crónicas, causando daños graves e irreversibles a los tejidos. En tales contextos, la respuesta inmune a menudo se dirige con respecto a los propios tejidos (autoinmunidad), aunque algunas respuestas crónicas a entidades extrañas también pueden conducir a daños circunstanciales para los propios tejidos.

El objetivo de la terapia antiinflamatoria es por lo tanto reducir esta inflamación, inhibir la autoinmunidad cuando esté presente y permitir la evolución del proceso o curación fisiológica y reparación del tejido.

Los agentes se pueden usar para tratar la inflamación de los tejidos y órganos del cuerpo, incluyendo inflamación musculoesquelética, inflamación vascular, inflamación neuronal, inflamación del sistema digestivo, inflamación ocular, inflamación del sistema reproductor, y otra inflamación, como se hace a modo de ejemplo a continuación.

Inflamación musculoesquelética se refiere a cualquier afección inflamatoria del sistema musculoesquelético, en particular las afecciones que afectan a las articulaciones del esqueleto, incluyendo articulaciones de la mano, muñeca, codo, hombro, mandíbula, columna vertebral, cuello, cadera, rodilla, tobillo y pie, y condiciones que afectan a los tejidos que conectan los músculos a los huesos, tales como tendones. Algunos ejemplos de inflamación musculoesquelética que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen artritis (incluyendo, por ejemplo, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis infecciosa aguda y crónica, artritis asociada con gota y pseudogota, y artritis juvenil idiopática), tendinitis, sinovitis, tenosinovitis, bursitis, fibrositis (fibromialgia), epicondilitis, miositis y osteítis (incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Paget, osteítis de pubis, y osteítis fibrosa quística).

Inflamación ocular refiere a inflamación de cualquier estructura del ojo, incluyendo los párpados. Algunos ejemplos de inflamación ocular que se pueden tratar en la presente invención incluyen blefaritis, blefarocalasia, conjuntivitis, dacrioadenitis, queratitis, queratoconjuntivitis sicca (ojo seco), escleritis, triquiasis, y uveítis.

Algunos ejemplos de inflamación del sistema nervioso que se pueden tratar en la presente invención incluyen encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, meningitis, neuromiotonía, narcolepsia, esclerosis múltiple, mielitis y esquizofrenia.

Algunos ejemplos de la inflamación de la vasculatura o sistema linfático que se pueden tratar en la presente invención incluyen aterosclerosis, artritis, flebitis, vasculitis, y linfangitis.

Algunos ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema digestivo que se pueden tratar en la presente invención incluyen colangitis, colecistitis, enteritis, enterocolitis, gastritis, gastroenteritis, ileítis, y proctitis.

Algunos ejemplos de afecciones inflamatorias del sistema reproductor que se pueden tratar en la presente invención incluyen cervicitis, corioamnionitis, endometritis, epididimitis, onfalitis, ovaritis, orquitis, salpingitis, absceso tubo-ovárico, uretritis, vaginitis, vulvitis, y vulvodinia.

5 Los agentes se pueden usar para tratar afecciones autoinmunes que tengan un componente inflamatorio. Las condiciones de este tipo incluyen alopecia diseminada aguda universal, enfermedad de Behcet, enfermedad de Chagas, síndrome de Fatiga crónica, disautonomía, encefalomielitis, espondilitis anquilosante, anemia aplásica, hidradenitis supurativa, hepatitis autoinmune, ovaritis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1, arteritis de células gigantes, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, colitis microscópica, poliarteritis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome opsoclon mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliarteritis nodosa, polimialgia, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, cistitis intersticial, enfermedad de Lyme, morfea, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, y vitiligo.

15 Los agentes se pueden usar para tratar enfermedades de hipersensibilidad mediada por linfocitos T que tengan un componente inflamatorio. Algunas afecciones de este tipo incluyen hipersensibilidad por contacto, dermatitis por contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa), urticaria, alergias cutáneas, alergias respiratorias (fiebre del heno, rinitis alérgica) y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca).

20 Otras afecciones inflamatorias que se pueden tratar en la presente invención incluyen, por ejemplo, apendicitis, dermatitis, dermatomiositis, endocarditis, fibrositis, gingivitis, glositis, hepatitis, hidradenitis supurativa, iritis, laringitis, mastitis, miocarditis, nefritis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, neumonitis, prostatitis, pielonefritis, y estomatitis, rechazo a trasplante (que implica órganos tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas (por ejemplo, células de los islotes), médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, y xenoinjertos de válvulas del corazón, enfermedad del suero, y enfermedad de injerto contra hospedador), pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de Sexary, hiperplasia suprarrenal congénita, tiroiditis no supurativa, hipercalcemia asociada con cáncer, pénfigo, dermatitis herpetiforme bullosa, eritema multiforme grave, dermatitis exfoliativa, dermatitis seborreica, rinitis alérgica estacional o perenne, asma bronquial, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, conjuntivitis alérgica, queratitis, herpes zóster oftálmico, iritis y oiridociclitis, coriorretinitis, neuritis óptica, sarcoidosis sintomática, quimioterapia para tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, trombocitopenia secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune), leucemia y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia, enteritis regional, vasculitis autoinmune, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rechazo a trasplantes de órganos sólidos, sepsis.

35 Algunos tratamientos preferidos incluyen uno cualquiera de tratamiento de rechazo a trasplante, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, asma, lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar crónica e inflamación que acompaña a enfermedades infecciosas (por ejemplo, sepsis).

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, más preferiblemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), dependiendo de la afección que se esté tratando, la vía de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una actuación apropiada de la misma, de un principio activo. Además, las composiciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

45 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo mediante la vía oral (eluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las composiciones de este tipo se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, poniendo en asociación un compuesto de fórmula (I) con el vehículo(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como comprimidos o cápsulas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

55 Las cápsulas se forman preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando vainas de gelatina formadas. A la mezcla de polvo se pueden añadir sustancias de deslizamiento y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, polietilenglicol sólido antes de la operación de carga. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato cálcico, o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula se ingiere.

Además, cuando se desee o cuando sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla algunos agentes aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados. Algunos agentes aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Algunos lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, y similares. Algunos agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante preparación de una mezcla de polvo, por granulación o trituración, añadiendo un agente lubricante y disgregante, y prensando para formar comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y de forma opcional, con un agente aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución de retardo tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular mediante troqueles que forman comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación para formar comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se puede comprimir para formar comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trituración. Se puede proporcionar un revestimiento protector opaco transparente que consiste en un revestimiento de sellado de goma laca, un revestimiento de azúcar, o material polimérico, y un revestimiento de pulido de cera. A estos revestimientos se les pueden añadir colorantes para distinguir las diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula (I). Los jarabes se pueden preparar por disolución del compuesto en una solución acuosa saborizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir agentes solubilizantes y emulgentes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilén sorbitol éteres, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación tal como, por ejemplo, mediante revestimiento o embebiendo un material con partículas en polímeros, cera, o similares.

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

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en recipientes de una dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en una condición enfriada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Se debería entender que además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del receptor pretendido, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y por último será de acuerdo con el criterio del médico que prescribe la medicación. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de la anemia por lo general estará en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor al día, de forma adecuada en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real al día de forma adecuada sería de 7 a 700 mg y esta cantidad se puede proporcionar en una sola dosis al día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis al día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc., se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) *per se*. Se prevé que las dosificaciones similares sean apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones mencionadas anteriormente.

DEFINICIONES

Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no

limitar, los términos definidos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. La expresión "alquilo (C₁-C₄)" se refiere a un resto de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, y *t*-butilo.

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

Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo (C₁-C₄)", "hidroxialquilo (C₁-C₄)", o "alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄)", el término "alquilo" pretende incluir un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalente, en la que el punto de unión es a través del resto alquilo. La expresión "haloalquilo (C₁-C₄)" pretende hacer referencia a un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser los mismos o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada. Algunos ejemplos de grupos "haloalquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, -CF₃ (trifluorometilo), -CCl₃ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos "hidroxialquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, e hidroxisopropilo. Algunos ejemplos de grupos "alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, metoxietilo, metoxisopropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxisopropilo, isopropoximetilo, isopropoxietilo, isopropoxisopropilo, *t*-butoximetilo, *t*-butoxietilo y *t*-butoxisopropilo.

Cuando el término "alcoxi" se usa en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "hidroxialcoxi (C₂-C₄)" o "alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)", el término "alcoxi-" pretende incluir un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada divalente unido a través de un átomo de unión a oxígeno, en la que el otro sustituyente está unido al resto alquilo del grupo alcoxi. Algunos ejemplos de grupos "hidroxialcoxi (C₂-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxietoxi, hidroxipropoxi, y hidroxibutoxi. Algunos ejemplos de grupos "alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, etoxietoxi, etoxipropoxi, etoxibutoxi, isopropoxietoxi, isopropoxipropoxi, isopropoxibutoxi, *t*-butoxietoxi, *t*-butoxipropoxi, y *t*-butoxibutoxi.

Como se emplea en esta memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a seis átomos de carbono en el anillo. Algunos grupos "cicloalquilo (C₃-C₆)" a modo de ejemplo útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes flúor, cloro, bromo, o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretenden hacer referencia al radical -OH. "Ciano" pretende hacer referencia al radical -CN. "Oxo" representa un resto de oxígeno unido con doble enlace; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C=O).

Como se emplea en esta memoria, el término "opcionalmente" se refiere a que el suceso(s) descrito posteriormente puede ocurrir o no, e incluye tanto al suceso(s) que se produce como al suceso(s) que no se produce.

Como se emplea en esta memoria, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección, y retrasar la reaparición de la afección en un paciente un sujeto previamente aceptado o diagnosticado.

"Curar" o "Que cura" una enfermedad en un paciente se usa para indicar la erradicación, parada, detención o final del virus o síntomas de la inmunodeficiencia humana, o la progresión de los síntomas o virus, durante un periodo definido. Como un ejemplo, en una realización, "curar" o "que cura" se refiere a una administración terapéutica o una combinación de administraciones que sola o en combinación con uno u otros compuestos más induce y mantiene el control viral sostenido (niveles indetectables de viremia en plasma mediante, por ejemplo, un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un ensayo de ADNb (ADN de cadena ramificada) o un ensayo de NASBA (amplificación basada en secuencia de ácidos nucleicos) del virus de la inmunodeficiencia humana después de un mínimo de dos años sin ninguna otra intervención terapéutica. Los ensayos de PCR, ADNb y NASBA mencionados anteriormente se realizan usando técnicas conocidas y familiares para un experto en la técnica. Como un ejemplo, la erradicación, parada, detención o final del virus o síntomas de la inmunodeficiencia humana, o la progresión de los síntomas o virus, se puede sostener durante un mínimo de dos años.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o ser humano que se está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o experto en medicina.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora del tratamiento, curación o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye, dentro de su alcance, cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I), así como sales del mismo, se pueden administrar como el agente químico sin procesar. Además, el principio activo se puede presentar como una composición farmacéutica.

Preparación de compuestos

Abreviaturas

10	AcOH	ácido acético
	Ag ₂ O	óxido de plata
	Ar	gas Ar
	BnCl	cloruro de bencilo
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
15	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	Bu ₄ NCl	cloruro de tetrabutilamonio
	CHCl ₃	cloroformo
	CH ₃ CN	acetonitrilo
	CH ₃ NO ₂	nitrometano
20	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ES	electronebulización
	Et ₃ N	triethylamina
	Et ₂ O	dietil éter
30	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	H	hora(s)
	H ₂	gas hidrógeno
35	HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio
	HCl	ácido clorhídrico
	H ₂ O	agua
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
40	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	In(OTf) ₃	trifluorometanosulfonato de indio (III)
	<i>i</i> -PrOH	isopropanol
	[Ir(OMe)(1,5-cod)] ₂	dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I)
	KF	fluoruro potásico
45	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido potásico
	CLEM	espectrometría de masas y cromatografía líquida
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	LiBH ₄	borohidruro de litio
	LiClO ₄	perclorato de litio
50	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	Min	minuto(s)
	M	molar
	EM	espectrometría de masas
55	N	normal
	N ₂	gas nitrógeno
	NaBH ₄	borohidruro sódico
	NaBH ₃ CN	cianoborohidruro sódico
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro sódico
60	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	NaHMDS	<i>tert</i> -butiltrimetilsililamida de sodio
	NaOH	hidróxido sódico

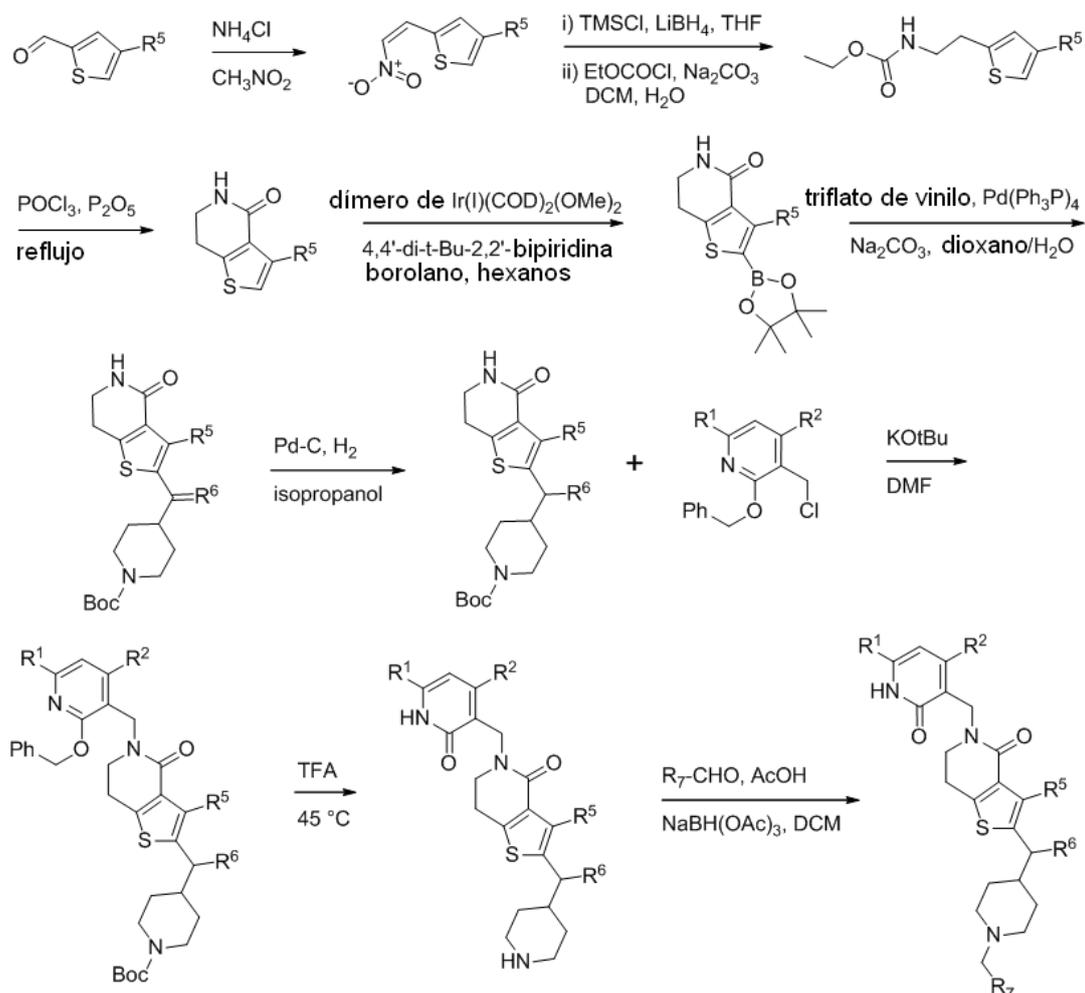
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
5	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
	Pd/C	paladio sobre carbono
	P ₂ O ₅	pentóxido de fósforo
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
10	Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
	POCl ₃	cloruro de fosforilo
	(<i>R,R</i>)-[COD]Ir[cy ₂ PThrePHOX]	((4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-(+)- <i>O</i> -[1-bencil-1-(5-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-2-feniletil] (diciclohexilfosfinita)(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) tetraquis(3,5- bis(trifluorometil)fenilborato
15	t.a.	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
	TFA	ácido trifluoroacético
20	THF	tetrahidrofurano
	TiCl ₄	cloruro de titanio (IV)
	TMSCl	cloruro de trimetilsililo

Esquemas de síntesis genéricos

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos. Posteriormente se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y a continuación los compuestos específicos de la invención se preparan en los ejemplos de trabajo. El experto en la técnica entenderá que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede retirar en un punto adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio o un compuesto diana deseado. En todos los esquemas descritos posteriormente, se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos convencionales de síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons,). Estos grupos se retiraron en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son muy evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

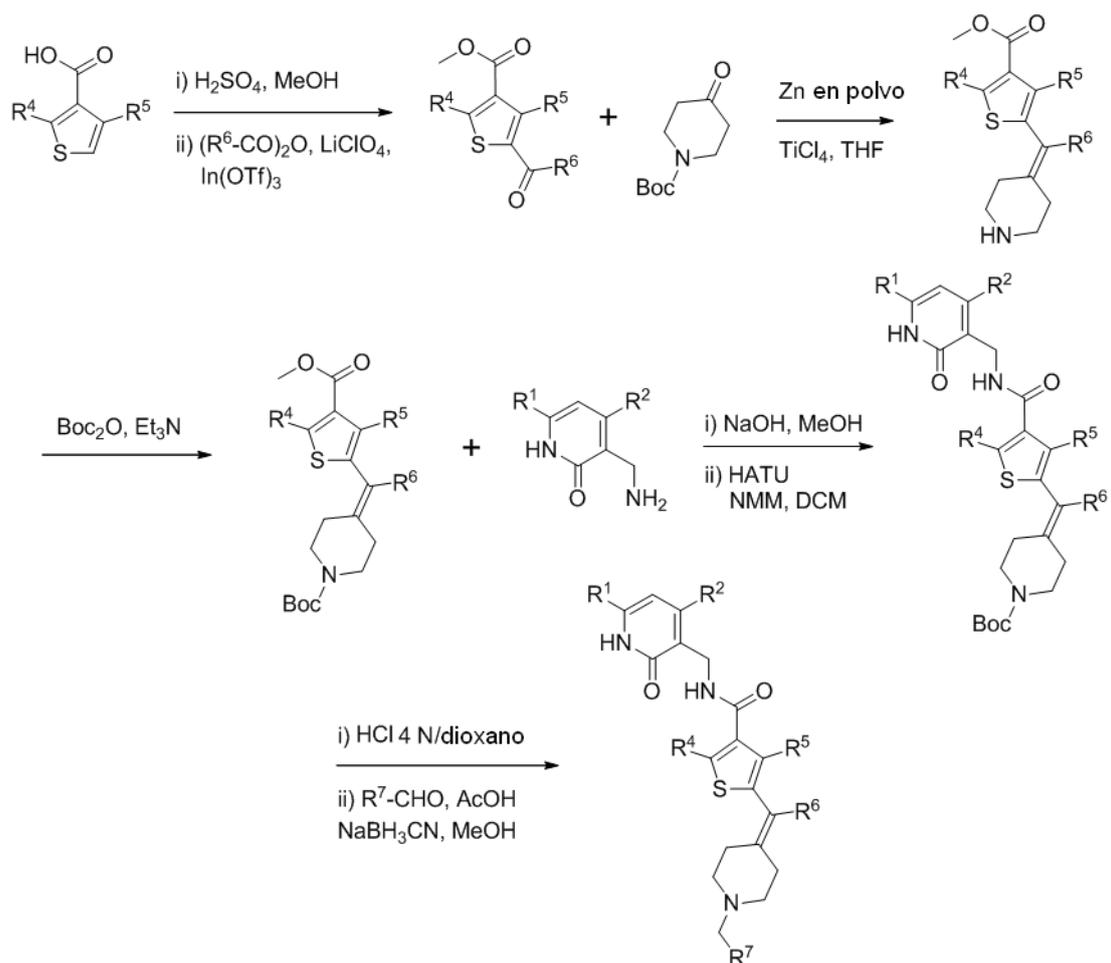
Ciertos compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 o procedimientos análogos. La condensación de un tiofenocarbaldehído sustituido de forma apropiada con nitrometano proporciona el nitrovinil tiofeno correspondiente. La reducción del nitrovinilo, seguido de la captura de la amina resultante produce el correspondiente uretano. El tratamiento del uretano con POCl₃/POCl₅ proporciona la lactama. Una boración mediada por iridio, seguida de acoplamiento de Suzuki con un triflato sustituido de forma apropiada da la correspondiente olefina acoplada. La reducción de la olefina, seguida de alquilación del nitrógeno de la lactama con un haluro de alquilo sustituido de forma apropiada proporciona la tiofenolactama elaborada. La retirada de los grupos protectores bencilo y *tert*-butilcarbonilo proporciona la piridona. La aminación reductora con un aldehído sustituido de forma apropiada proporciona los compuestos de Fórmula (I).

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



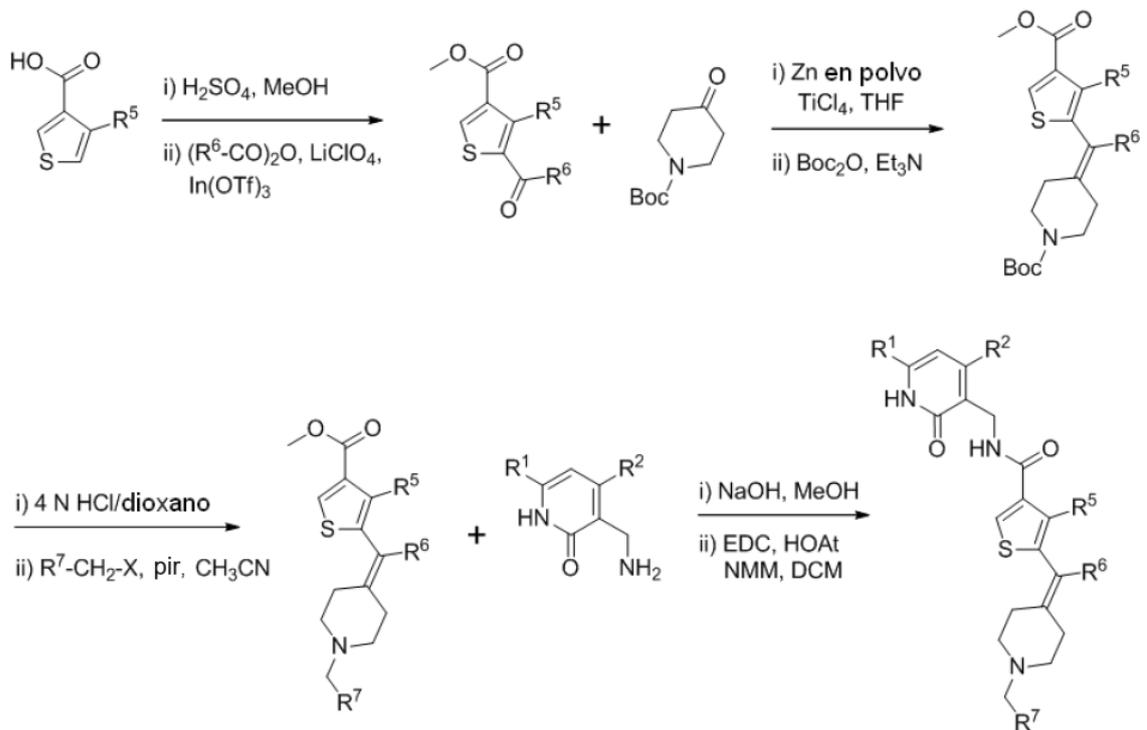
Se pueden preparar compuestos adicionales de F\u00f3rmula (I) de acuerdo con el Esquema 2 o procedimientos an\u00e1logos. La esterificaci\u00f3n de un \u00e1cido tiofeno-3-carbox\u00edlico sustituido de forma apropiada proporciona el correspondiente \u00e9ster. Una reacci\u00f3n de acilaci\u00f3n mediada por indio con un anh\u00eddrido (o cloruro de acilo) sustituido de forma apropiada proporciona el 5-aciltiofeno. Un acoplamiento de McMurray con una cetona sustituida de forma apropiada proporciona la olefina tetrasustituida. La saponificaci\u00f3n del \u00e9ster, seguida de acoplamiento del \u00e1cido carbox\u00edlico resultante con una amina sustituida de forma apropiada proporciona las correspondientes piridonas. La aminaci\u00f3n reductora con aldeh\u00eddos sustituidos de forma apropiada proporciona los compuestos de F\u00f3rmula (I).

Esquema 2: s\u00edntesis de compuestos de F\u00f3rmula (I).



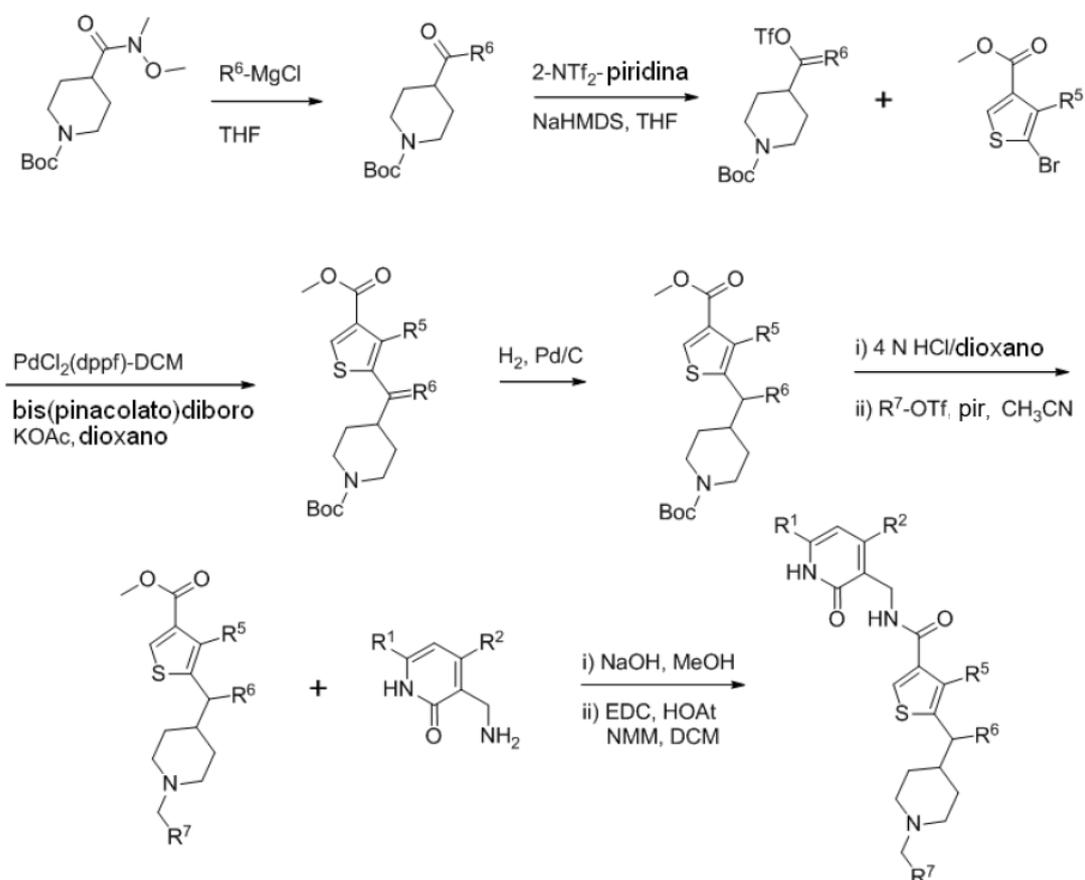
De forma similar, se pueden preparar compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 3 o procedimientos análogos. La esterificación de un ácido tifenó-3-carboxílico sustituido de forma apropiada proporciona el éster correspondiente. Una reacción de acilación mediada por indio con un anhídrido (o cloruro de acilo) sustituido de forma apropiada proporciona el 5-aciltiofeno. Un acoplamiento de McMurray con una cetona sustituida de forma apropiada proporciona la olefina tetrasustituida. La alquilación con haluros de alquilo sustituidos de forma apropiada o la aminación reductora con aldehídos sustituidos de forma apropiada proporciona los derivados sustituidos. La saponificación del éster, seguida de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina sustituida de forma apropiada proporciona los compuestos de Fórmula (I).

10 Esquema 3: síntesis de compuestos de Fórmula (I).



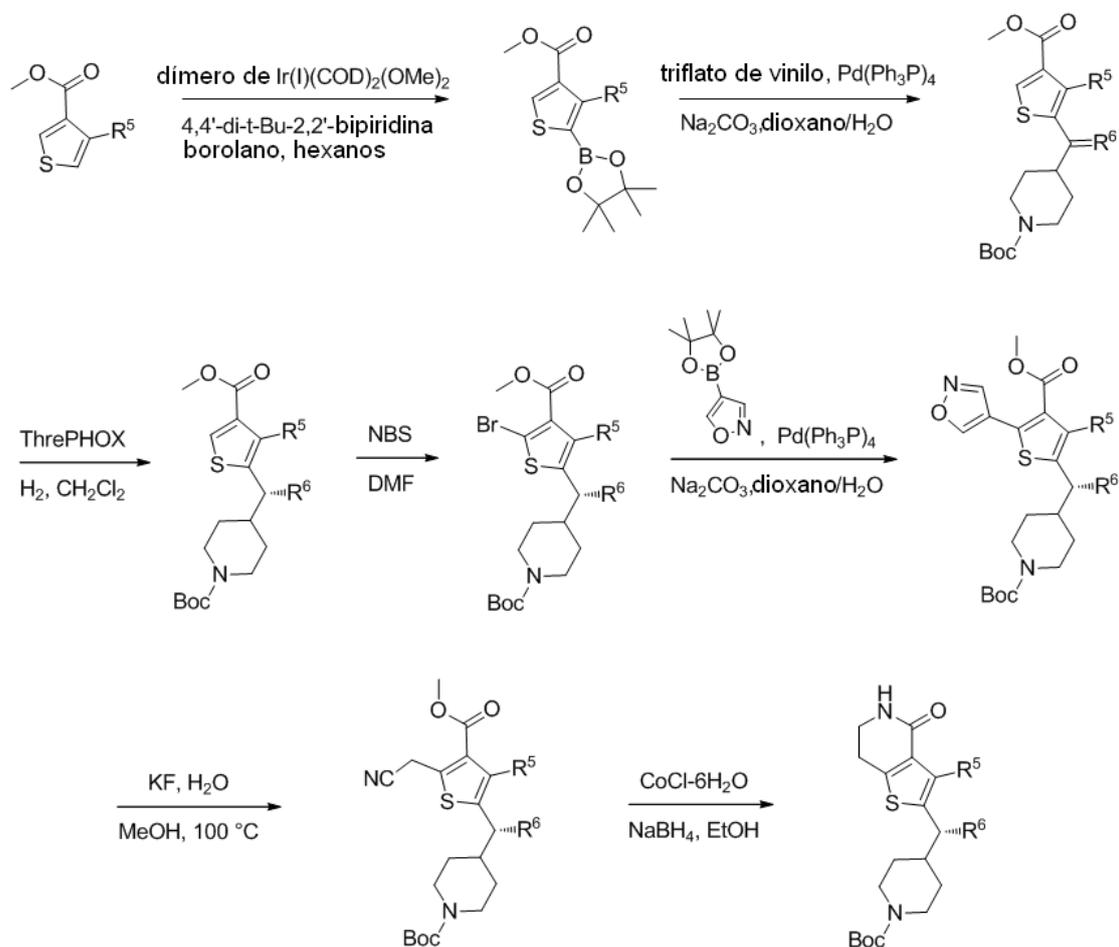
Se pueden preparar compuestos adicionales de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 4 o procedimientos análogos. La formación de una cetona sustituida de forma apropiada a partir de su correspondiente amida de Weinreb se consigue con un reactivo de Grignard (o alquil litio) apropiado. La formación del correspondiente triflato de vinilo, seguida de acoplamiento mediado por paladio con un bromotieno sustituido de forma apropiada proporciona la olefina trisustituida. La reducción de la olefina, seguida de alquilación con haluros de alquilo sustituidos de forma apropiada o la aminación reductora con aldehídos sustituidos de forma apropiada proporciona los derivados sustituidos. La saponificación del éster, seguida de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina sustituida de forma apropiada proporciona los compuestos de Fórmula (I).

10 Esquema 4: síntesis de compuestos de Fórmula (I).



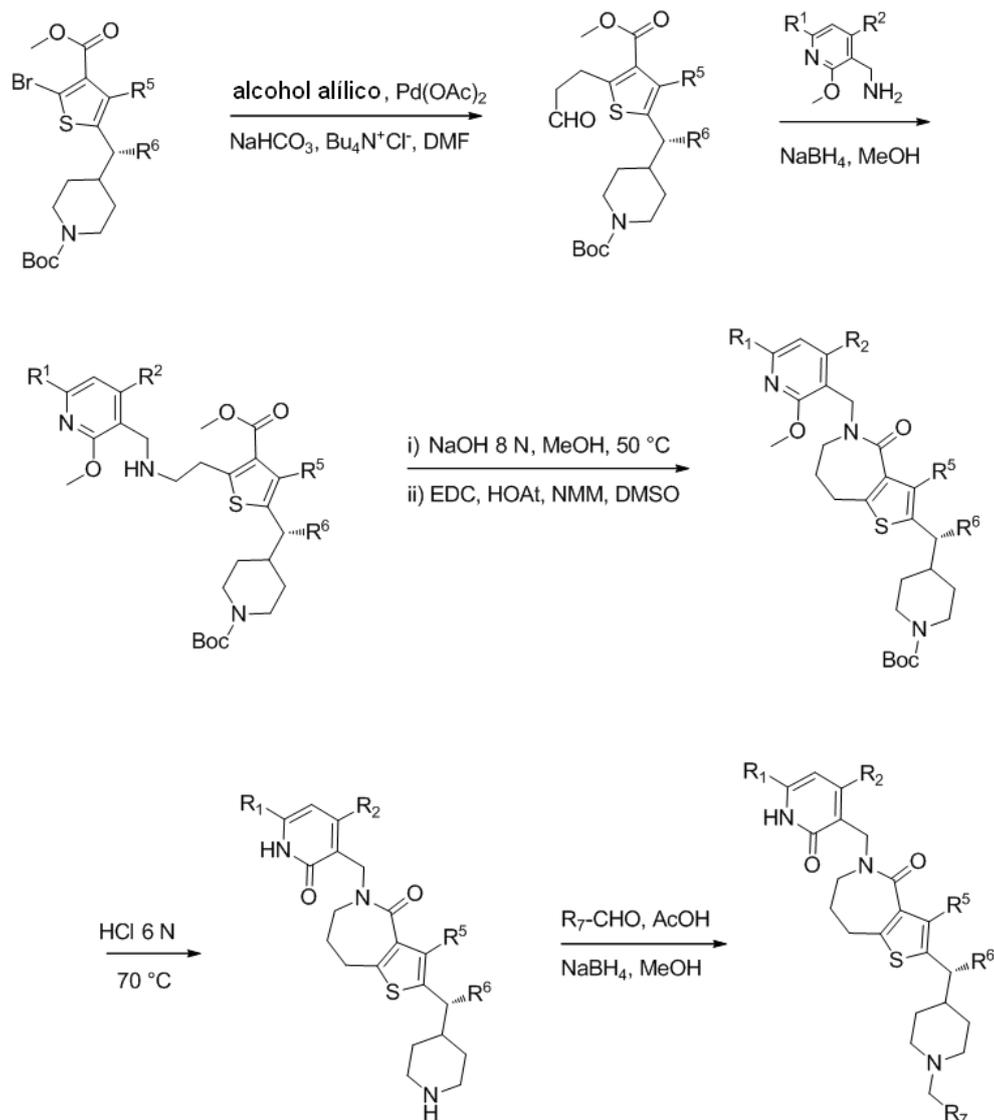
5 Los compuestos intermedios de lactama de 6 miembros del Esquema 1 también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5 o procedimientos análogos. Una boración mediada por iridio, seguida de un acoplamiento de Suzuki con un triflato sustituido de forma apropiada da la correspondiente olefina acoplada. Una reducción asimétrica mediada por iridio de la olefina, seguida de bromación proporciona el bromotiofeno. Un acoplamiento de Suzuki mediado por paladio del bromotiofeno con un isoxazol-boronato, seguido de apertura de anillo proporciona el nitrilo. La reducción del nitrilo y la formación de amida intramolecular proporcionan el compuesto intermedio de tiofenolactama elaborado.

Esquema 5: síntesis de compuestos intermedios de lactama.



Se pueden preparar compuestos adicionales de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 6 o procedimientos análogos. Un acoplamiento de Heck mediado por paladio del bromotiofeno, preparado como en el Esquema 5 anterior, con un alcohol alílico, seguido de una aminación reductora del aldehído resultante con una amina sustituida de forma apropiada proporciona la amina secundaria. La saponificación del éster y la formación de amida intramolecular proporcionan la tioenolactama elaborada. La retirada de los grupos protectores metilo y terc-butilcarbonilo proporciona la piridona. La alquilación reductora con un aldehído sustituido de forma apropiada proporciona los compuestos de Fórmula (I).

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



Parte experimental

Las siguientes directrices se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Todas las reacciones se llevaron a cabo a una presión positiva de nitrógeno usando material de vidrio secado al horno, a menos que se indique otra cosa. Las temperaturas indicadas son externas (es decir, las temperaturas de los baños), y son aproximadas. Los líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron a través de una jeringa. Los reactivos se usaron según se recibieron. Los disolventes utilizados fueron los enumerados como "anhidros" por los vendedores. Las molaridades enumeradas para los reactivos en las soluciones son aproximadas, y se usaron sin titulación previa frente al correspondiente patrón. Todas las reacciones se agitaron con un agitador, a menos que se indique otra cosa.

El calentamiento se llevó a cabo usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicio, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones llevadas a cabo con irradiación de microondas (0 - 400 W a 2,45 GHz) se realizaron usando un instrumento Biotage[®] Initiator 2.0 con viales EXP de microondas Biotage[®] (0,2 - 20 ml) y septos y tapones. Los niveles de irradiación utilizados (es decir, alto, normal, bajo) basados en el disolvente y la carga iónica se basaron en las especificaciones del vendedor. La refrigeración a temperaturas inferiores a -70 °C se llevó a cabo usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y el sulfato sódico usados como agentes desecantes fueron de calidad anhidra y se usaron de forma intercambiable. La retirada de los disolventes que se describe "al vacío" o "a presión reducida" se realizó por evaporación rotatoria.

La cromatografía sobre gel de sílice en fase normal preparativa se llevó a cabo usando un instrumento Teledyne ISCO[®] CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o ISCO[®] Gold (4 g-330 g), o un instrumento Analogix[®] IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g - 3-00 g), o un instrumento Biotage[®] SP1 con cartuchos de gel de sílice HP[®] (10 g - 100 g). La purificación por HPLC en fase inversa se llevó a cabo usando una columna YMC-pack (ODS-A 75 x 30 mm) como fase sólida, a menos que se indique otra cosa. Se utilizó una fase móvil de 25 ml/min de A (CH₃CN-

0,1 % de TFA): B (agua-0,1 % de TFA), 10-80 % de gradiente de A (10 min) con detección UV a 214 nm, a menos que se indique otra cosa.

5 Se operó un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual PE Sciex® API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) usando ionización por electronebulización en el modo de detección de ion positivo. El gas de nebulización se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, USA) y se suministró a 448,2 kPa (65 psi) y el gas de cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado desde un vaso de nitrógeno líquido Dewar a 344,7 kPa (50 psi). La tensión aplicada a la aguja de electronebulización fue 4,8 kV. El orificio se ajustó a 25 V y el espectrómetro de masas realizó barridos a una velocidad de 0,5 barridos/s utilizando un paso de masa de 0,2 uma y recogiendo datos de perfil.

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

20 Procedimiento B, CLEM. Alternativamente, se usó un sistema de HPLC analítica Agilent® 1100 con un CL/EM y se operó a 1 ml/min y un gradiente lineal de 5 % de A a 100 % de B en 2,2 min con 0,4 min de mantenimiento. La fase móvil estaba compuesta por un 100 % (TFA al 0,02 % en H₂O) en el vaso A y un 100 % (TFA al 0,018 % en CH₃CN) en el vaso B. La fase estacionaria fue Zorbax® (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 µm y las dimensiones de la columna fueron 2,1 mm x 50 mm. La detección se realizó por UV a 214 nm, evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y EM.

25 Procedimiento C, CLEM. Alternativamente, se usó un instrumento MDSSCIEX® API 2000 equipado con una columna capilar de (50 × 4,6 mm, 5 µm). La HPLC se realizó en un sistema de UPLC serie 1200 Agilent® equipado con una columna Zorbax® SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 µm) eluyendo con un tampón de CH₃CN: NH₄OAc.

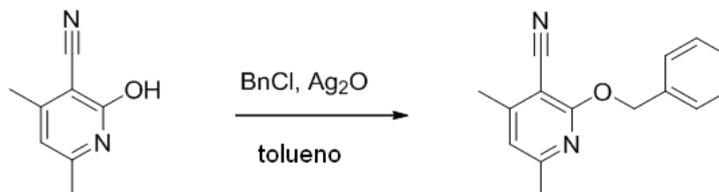
30 Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker® AVANCE a 400 MHz, con un gestor ACD Spect v. 10 usado para reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, quint = quintuplete, sxt = sextuplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes etc. y a indica una señal ancha. Todos los RMN son en DMSO-d₆ a menos que se indique otra cosa.

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

35 **Compuestos intermedios**

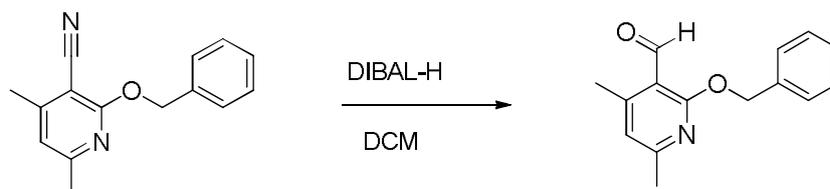
Compuesto intermedio 1

a) 2-(Benciloxi)-4,6-dimetilnicotinonitrilo



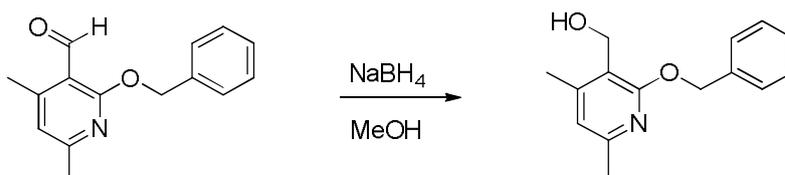
40 Una solución de 2-hidroxi-4,6-dimetilnicotinonitrilo (5 g, 33,7 mmol en tolueno (50 ml se trató con BnCl (4,70 ml, 40,5 mmol) y Ag₂O (8,60 g, 37,1 mmol), y a continuación se agitó a 110 °C durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite® y los sólidos se lavaron con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (30 ml), se filtraron a través de Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó a través de un lecho de sílice al vacío usando 20-30 % de DCM en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinonitrilo (9 g, 35,9 mmol, >100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,56 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,48 (d, J = 3,03 Hz, 6H). EM(ES) [M + H]⁺ 239,0.

b) 2-(Benciloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehído



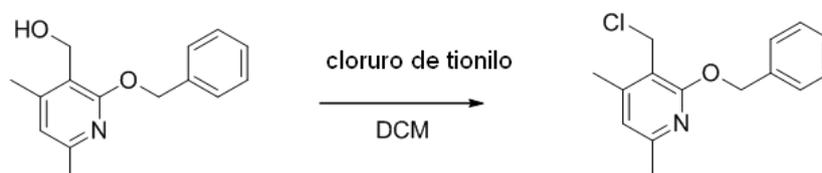
A una solución enfriada (baño de hielo) de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinonitrilo (9 g, 35,9 mmol) en DCM (100 ml) en una atmósfera inerte se añadió lentamente una solución de DIBAL-H 1 M en tolueno (43,1 ml, 43,1 mmol) a través de una jeringa. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, momento en el que se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a t.a. durante una noche. CLEM mostró que permanecía ~14 % de material de partida. Se añadió una porción adicional de DIBAL-H 1 M en tolueno (10,76 ml, 10,76 mmol) y la reacción continuó la agitación a t.a. CLEM indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió (baño de hielo) y se interrumpió con HCl 1 N (50 ml). **Precaución- exotérmica. La reacción se agitó 30 min hasta que las sales de aluminio fueron de flujo libre. La reacción se neutralizó con NaOH 2,5 N (~15 ml, ~pH 7,5). La mezcla bifásica se filtró y el filtrado se lavó con DCM (100 ml, 2 x). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (30 ml), se filtraron a través de Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Columna: 80 gramos de sílice. Eluyente: 0-5 % de EtOAc en Heptanos. Gradiente: 15 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehído (3,5 g, 14,36 mmol, 40,0 % de rendimiento) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 7,31-7,44 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). EM(ES) [M + H]⁺ 242,1, [M + Na]⁺ 264,0.

c) 2-(Benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol



Una suspensión de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehído (3,46 g, 14,34 mmol) en MeOH (100 ml) se mantuvo en atmósfera inerte y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A la suspensión en agitación se añadió NaBH₄ (0,651 g, 17,21 mmol) en dos porciones. La suspensión se convirtió en una solución después de que se añadiera la primera porción de borohidruro. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, momento en el que el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente de reacción se retiró al vacío y el residuo sólido de color blanco remanente se repartió entre NaHCO₃ saturado (60 ml) y EtOAc (125 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (20 ml), se filtraron a través de Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (3,5 g, 14,39 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite translúcido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,53 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s a, 1H). EM(ES) [M + H]⁺ 244,1.

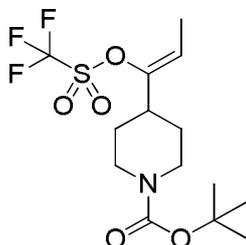
d) 2-(Benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina



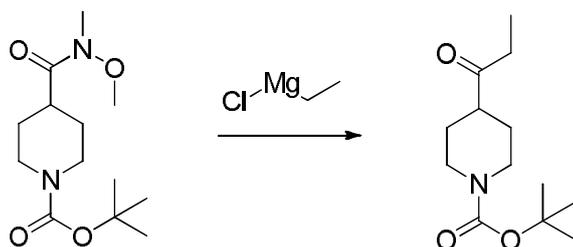
Una suspensión de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (3,5 g, 14,39 mmol) en DCM (70 ml) se mantuvo en atmósfera inerte y se enfrió a -40 °C en un baño de hielo seco/CH₃CN durante 30 min. A la solución fría se añadió SOCl₂ 2 M en DCM (10,79 ml, 21,58 mmol) en una porción y la reacción continuó la agitación a -40 °C. Después de 1 h, CLEM mostró que permanecía un 5 % de material de partida. Se añadió una cantidad adicional de SOCl₂ 2 M en DCM (1,439 ml, 2,88 mmol) y la reacción continuó. Después de 20 min, la reacción se vertió en agua en hielo y el pH se ajustó a 7-8 con NaHCO₃ saturado (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (125 ml, 2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), se filtraron a través de Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Columna: 80 gramos de sílice. Eluyente: 0-10 % de EtOAc/Heptanos. Gradiente: 14 min) para dar 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (2,84 g, 10,74 mmol, 74,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,57 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). EM(ES) [M + H]⁺ 262,1.

Compuesto intermedio 2

(Z)-4-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



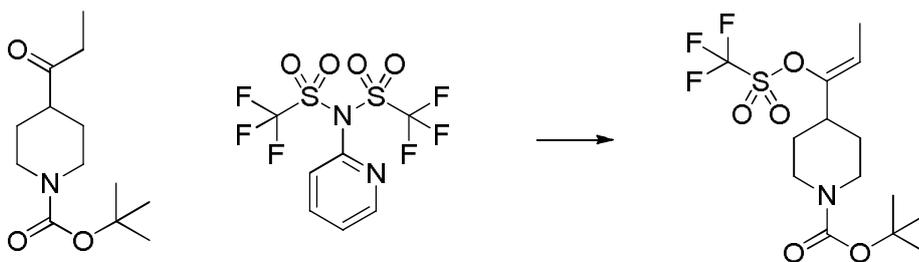
a) 4-Propionilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5

A una solución en agitación de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 36,7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C (baño de hielo) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de etilmagnesio 2 N en THF (28 ml, 56,0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h, a continuación se interrumpió con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 220 g, 0 a 40 % de EtOAc en hexanos). (UV negativo, visualizado por carbonización con H₂SO₄ en EtOH). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4-propionilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,10 g, 33,6 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM(ES) [M + H]⁺ -isobutileno - 18 167,9, [M + H]⁺ -isobutileno 186,0, M + Na⁺ 264,1.

15 b) (Z)-4-(1-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

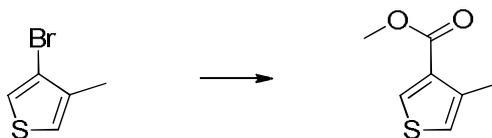


A una solución en agitación de 4-propionilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,9 g, 28,6 mmol) en THF (80 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota NaHMDS 1 N en THF (31 ml, 31,0 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-(piridin-2-il)-N-(((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (11,4 g, 31,8 mmol) en THF (50 ml) gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, y a continuación a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 220 g, 0 a 20 % de EtOAc en hexanos). (UV negativo, visualizado por carbonización con H₂SO₄ en EtOH). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para dar (Z)-4-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,15 g, 24,51 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM(ES) [M + H]⁺ -isobutileno 318,1.

25

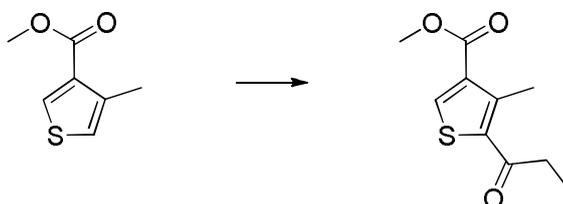
Compuesto intermedio 3

a) 4-Metiltofeno-3-carboxilato de metilo



5 A una solución en agitación de 3-bromo-4-metilthiopheno (20,0 g, 113 mmol) en THF (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA se añadió complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio 1,3 N en THF (90 ml, 117 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a -78 °C y se trató con cloroformiato de metilo (12 ml, 155 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, se agitó durante 30 min, (se formó una suspensión de color blanco que permaneció en la fase acuosa), se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se destiló con ruta corta al vacío (4 a 2 mm Hg) de 44 a 50 °C (baño de aceite de 50 a 75 °C). Las fracciones principal y posterior se combinaron para dar el producto 4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (13,2 g, 85 mmol, 74,8 % de rendimiento) en forma de un líquido transparente. EM(ES) [M + H]⁺ 156,8.

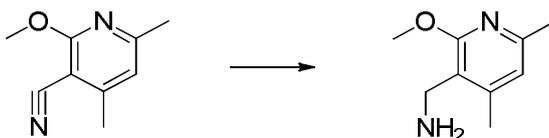
b) 4-Metil-5-propioniltiopheno-3-carboxilato de metilo



15 A una solución en agitación de 4-metilthiopheno-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 32,0 mmol) en CH₃NO₂ (50 ml) se añadieron LiClO₄ (4,0 g, 37,6 mmol), anhídrido propiónico (5,87 ml, 38,4 mmol) e In(OTf)₃ (0,9 g, 1,601 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. CLEM mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. El sólido de color pardo remanente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 0 a 25 % de EtOAc en hexanos) (cargado con DCM). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El sólido de color amarillo claro remanente se trituró con hexanos, se filtró y se secó al vacío para dar el producto 4-metil-5-propioniltiopheno-3-carboxilato de metilo (4,60 g, 21,67 mmol, rendimiento del 67,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES) [M + H]⁺ 212,9.

Compuesto intermedio 4

(2-Metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina

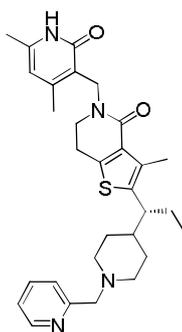


25 A una solución enfriada (baño de agua en hielo) de 2-metoxi-4,6-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 61,7 mmol) en Et₂O (200 ml) se añadió gota a gota LiAlH₄ 1 M en Et₂O (123 ml, 123 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua en hielo y se interrumpió con una cantidad mínima de agua (hasta que no se desprendió más hidrógeno). La reacción se filtró y el material insoluble se lavó con DCM/MeOH 10:1. Los filtrados orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0 – 30 % de MeOH/DCM; columna de gel de sílice de 100 g-HP para dar (2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (8,9 g) en forma de un semisólido amarillento.

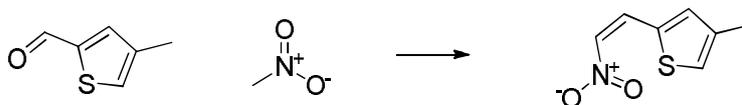
Ejemplos

Ejemplo 1

35 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

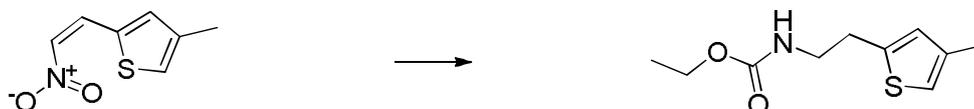


a) (Z)-4-Metil-2-(2-nitrovinil)tiofeno



5 Una solución de 4-metiltiofeno-2-carbaldehído (10,0 g, 79,3 mmol), nitrometano (100 ml) y NH_4OAc (1,1 g, 14,27 mmol) se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 ac., solución salina saturada, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 0 a 15 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío para dar (Z)-4-metil-2-(2-nitrovinil)tiofeno (9,63 g, 56,91 mmol, 71,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo que
10 solidificó al vacío. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,31 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H). EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 170,0.

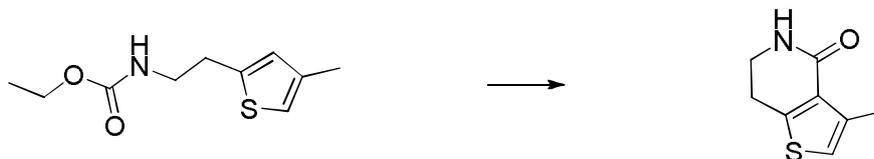
b) (2-(4-Metiltiofen-2-il)etil)carbamato de etilo



15 A una solución de LiBH_4 2 N (120 ml, 240 mmol) en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota TMSCl (60 ml, 473 mmol) durante 10 min. La reacción se volvió una suspensión de color blanco. Después de agitar durante 15 min se añadió lentamente una solución de (Z)-4-metil-2-(2-nitrovinil)tiofeno (9,60 g, 56,74 mmol) en THF (50 ml) gota a gota durante aproximadamente 20 min. Se observó desprendimiento vigoroso de gas. La reacción se volvió ligeramente caliente al tacto y se enfrió en un baño de agua mientras se añadía periódicamente hielo. La reacción se agitó a t.a. durante 4 h, y a continuación se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió en un
20 baño de hielo y se interrumpió cuidadosamente con MeOH (200 ml). Después de agitar durante 1 h la reacción se concentró al vacío para dar 2-aminoetil-4-metil tiofeno en bruto. EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 142,1.

A una solución enfriada (0 °C) del 2-aminoetil-4-metil tiofeno en bruto en DCM (200 ml) y agua (100 ml) se añadieron lentamente Na_2CO_3 (25 g, 235,9 mmol) y clorofornato de etilo (0,710 ml, 7,39 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado transparente se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica inferior se retiró, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 120 g, 10 a 30 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío para dar
25 (2-(4- metiltiofen-2-il)etil)carbamato de etilo (9,29 g, 43,55 mmol, 76,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,74 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,14 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,46 (c, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 214,1.

c) 3-Metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

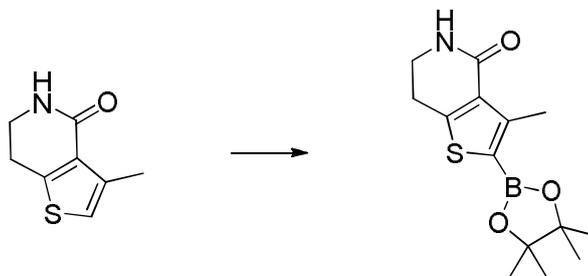


35 A (2-(4-metiltiofen-2-il)etil)carbamato de etilo (9,20 g, 43,13 mmol) se añadieron POCl_3 (100 ml, 107 mmol) y P_2O_5 (14 g, 98,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h (la mezcla formó brevemente un precipitado gomoso que finalmente se disolvió con calentamiento). La mezcla de reacción de color oscuro se dejó enfriar a t.a. y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se interrumpió cuidadosamente con hielo, se basificó con Na_2CO_3 ac., se extrajo

con DCM, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 80 g, 30 a 80 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad al vacío, se trituraron con hexanos, se filtraron, y se secaron al vacío para dar 3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (2,22 g, 13,27 mmol, 30,78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,72 (m, 1H), 5,75 (s a, 1H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,50 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H). EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 168,0.

5

d) 3-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



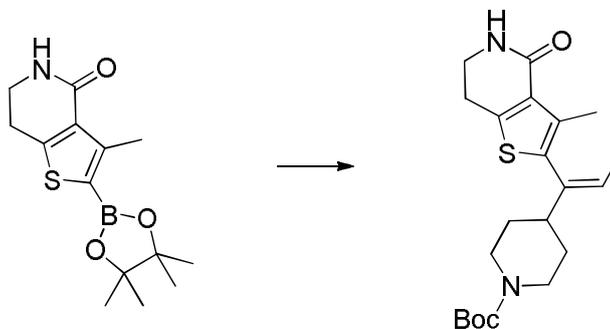
A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía $[\text{Ir}(\text{OMe})(1,5\text{-cod})]_2$ (106,4 mg, 0,161 mmol) en atmósfera de Ar se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,8 ml, 19,30 mmol), seguido de una solución de 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (85,6 mg, 0,319 mmol) en *n*-hexano (16 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 min, momento en el que se añadió gota a gota una solución de 3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,785 g, 10,67 mmol) en THF (8 ml). La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se monitorizó para su finalización por CLEM (el producto aparece como una mezcla de ácido borónico y boronato de pinacol). A medida que transcurría la reacción, se volvió heterogénea. Se requirieron cantidades equivalentes adicionales de $[\text{Ir}(\text{OMe})(1,5\text{-cod})]_2$, 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina, y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para completar la reacción. La mezcla se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se trituró con un pequeño volumen de hexanos fríos, se filtró, se aclaró con una pequeña cantidad de hexanos y se secó al vacío para dar 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (2,286 g, 7,80 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 212 (ácido borónico), 294,2 (boronato).

10

15

20

e) (E)-4-(1-(3-Metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

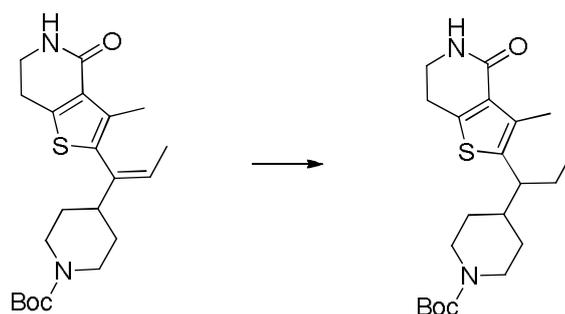


Una solución de 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,883 g, 6,42 mmol), (Z)-4-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,524 g, 6,76 mmol), NaHCO_3 (1,802 g, 21,45 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (735 mg, 0,636 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) y agua (4,50 ml) se lavó abundantemente con Ar, se tapó y se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre CHCl_3 y H_2O y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se adsorbió sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna (Isco® CombiFlash Rf, 30 - 90 % de EtOAc/hexano 80:20:2; columna de 40 g) dio (Z)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,07 g, 5,30 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 391.

25

30

f) 4-(1-(3-Metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



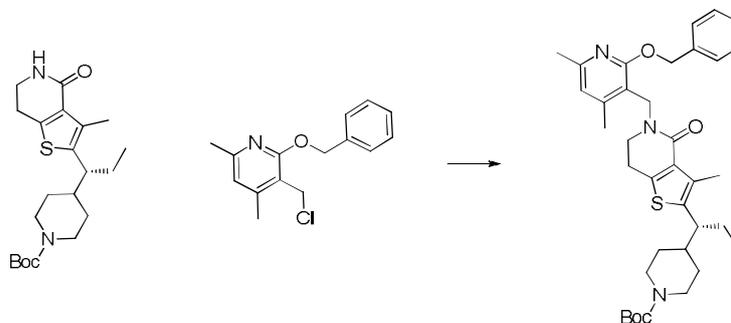
Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con Pd/C (4,25 g, 39,9 mmol) y se purgó con Ar. Se añadió *i*-PrOH (14 ml), seguido de una solución de (Z)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)prop-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,07 g, 5,30 mmol) en MeOH (70 ml). La mezcla se desgasificó y se mantuvo en una atmósfera de H₂ durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y a continuación a través de un disco de nailon de 0,2 µm. La solución se adsorbió sobre sílice y purificó por cromatografía en columna (Isco® CombiFlash Rf; 20 - 75 % de EtOAc/hexanos; columna de 40 g) para dar 4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,40 g, 3,57 mmol, 67,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

El producto racémico se resolvió por HPLC quiral (Chiralpak®, 5 micrómetros, 30 mm x 250 mm, 230 nm UV, 100 % de MeOH). Los productos resueltos se diluyeron dos veces con TBME y se concentraron, y a continuación se secaron en un horno de vacío (50 °C) para dar:

S-(+)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (670 mg): 96,6 % ee, $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$ (c = 0,25, MeOH, 24 °C). EM(ES) [M + Na]⁺ 415,2.
 R-(-)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg): 99,74 % ee; $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ$ (c = 0,25, MeOH, 21 °C). EM(ES) [M + Na]⁺ 415,2.

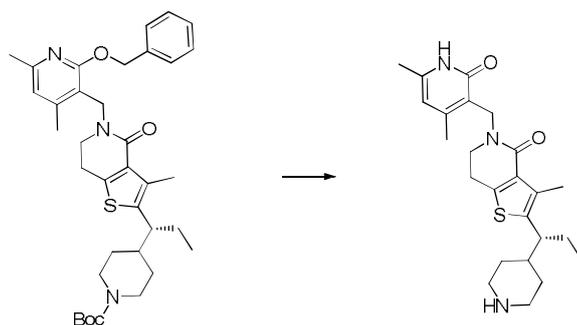
(Nota: la estereoquímica absoluta del grupo etilo se asignó basándose en una preferencia conocida para el isómero R con respecto a la inhibición de EZH2).

(R)-4-(1-(5-((2-(Benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



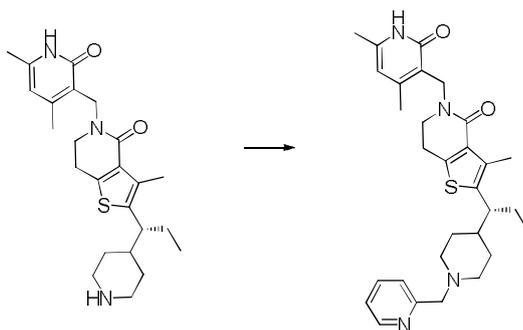
A una solución enfriada (0 °C) de (R)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg, 1,758 mmol) en DMF (6 ml) se añadió KOtBu (2,1 ml, 2,100 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió una solución de 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (556 mg, 2,124 mmol) en THF (2,4 ml). La reacción se dejó calentar a t.a. durante 40 min. Después del consumo del material de partida, la reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (4 ml) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se repartió entre CHCl₃ (10 ml) y Na₂CO₃ saturado acuoso y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se adsorbió sobre sílice, y se purificó por cromatografía en columna (Isco® Companion; 0 - 20 % de EtOAc/hexanos; columna de 40 g) para dar (R)-4-(1-(5-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (934 mg, 1,512 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. EM(ES) [M + H]⁺ 618.

(R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Una mezcla de (R)-4-(1-(5-((2-(benziloxy)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)propil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (934 mg, 1,512 mmol) en TFA (15 ml, 195 mmol) se calentó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se recogió en MeOH (2 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Isco® CombiFlash Rf; 0 - 40 % de [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] 80:20:2/CHCl₃ con 0,5 % de isopropilamina; columna de 40 g, lavada abundantemente previamente con 5 volúmenes de columna de CHCl₃/MeOH/NH₄OH 80:20:2 para neutralizar los sitios ácidos, seguido de 3 volúmenes de columna de CHCl₃ con 0,5 % de isopropilamina). Las fracciones se concentraron, se disolvieron en CHCl₃, y se lavaron con H₂O (2 x 100 ml) para retirar el exceso de isopropilamina. La fase orgánica se concentró para dar (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (691 mg, 1,616 mmol, >100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM(ES) [M + H]⁺ 428.

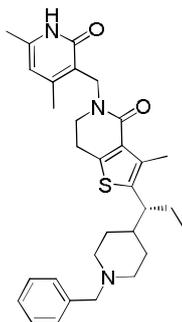
i) (R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (100,1 mg, 0,234 mmol) y picolinaldehído (64,7 mg, 0,604 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadió AcOH (60 µl, 1,048 mmol), seguido de NaBH(OAc)₃ (109 mg, 0,514 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 30 min, momento en el que se añadió lentamente NaHCO₃ hasta basicidad. La mezcla se extrajo con CHCl₃, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (Isco® CombiFlash Rf; 0 - 30 % de [CHCl₃/MeOH/NH₄OH] 80:20:2; columna de 12 g). El aceite incoloro se recogió en hexanos (15 ml) y se sometió a ultrasonidos y se formó un polvo de color blanco. El disolvente se decantó y el sólido se secó para proporcionar (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (66 mg, 0,121 mmol, 51,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,39 - 8,50 (m, 1 H) 7,73 (td, *J* = 7,58, 1,77 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 4 H) 2,84 (t, *J* = 6,69 Hz, 3 H) 2,66 - 2,79 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 3 H) 1,29 - 1,43 (m, 3 H) 1,11 - 1,26 (m, 2 H) 0,71 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). EM(ES) [M + H]⁺ 519.

Ejemplo 2

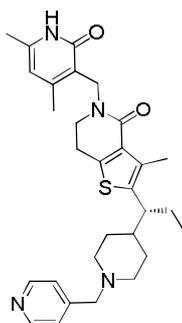
(R)-2-(1-(1-Bencilpiperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(i), se preparó (R)-2-(1-(1-bencilpiperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,1 g, 2 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1 H) 7,10 - 7,40 (m, 5 H) 5,87 (s, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 3,50 (t, *J* = 6,82 Hz, 2 H) 3,38 (d, *J* = 2,53 Hz, 2 H) 2,65 - 2,89 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 1,67 - 1,94 (m, 4 H) 1,25 - 1,42 (m, 3 H) 1,04 - 1,25 (m, 2 H) 0,70 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). EM(ES) [M + H]⁺ 518.

Ejemplo 3

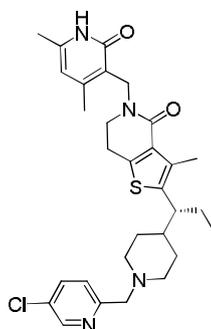
(R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(i), se preparó (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (69 mg, 0,13 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s a, 1 H) 8,40 - 8,54 (m, 2 H) 7,27 (d, *J* = 6,06 Hz, 2 H) 5,87 (s, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 3,51 (t, *J* = 6,69 Hz, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 2,63 - 2,91 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,09 - 2,14 (s, 3 H) 1,74 - 1,97 (m, 4 H) 1,28 - 1,42 (m, 3 H) 1,10 - 1,28 (m, 2 H) 0,71 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). EM(ES) [M + H]⁺ 519.

Ejemplo 4

(R)-2-(1-(1-((5-Cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

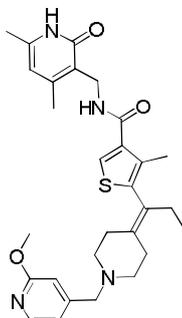


20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1(i), se preparó (R)-2-(1-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (64 mg, 0,11 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,53 (s a, 1 H) 8,51 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J* = 8,46, 2,65 Hz, 1 H) 7,43 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 3,44 - 3,57 (m, 4 H) 2,64 - 2,93 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,75 - 2,02 (m, 4 H) 1,25 - 1,47 (m, 3 H) 1,12 - 1,25 (m, 2 H) 0,71 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). EM(ES) [M + H]⁺ 553.

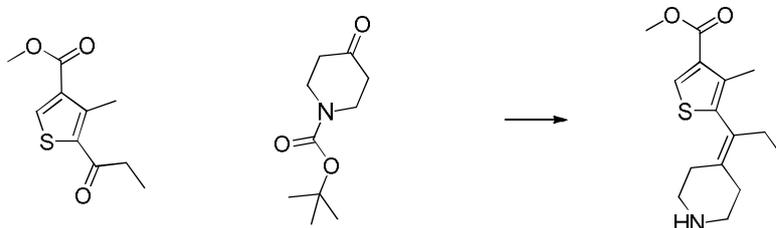
25

Ejemplo 5

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

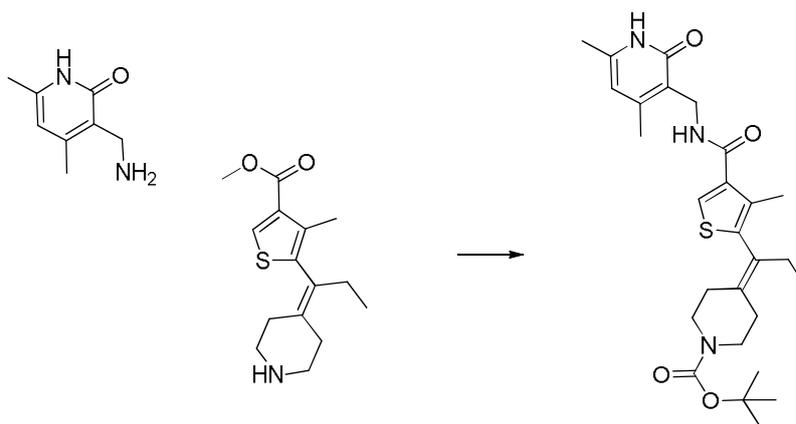


- 5 a) 4-Metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofeno-3-carboxilato de metilo, hidrocloreuro



A una suspensión enfriada (0 °C) de cinc (16,76 g, 256 mmol) en THF (150 ml) en una atmósfera inerte se añadió lentamente TiCl₄ (13,72 ml, 124 mmol) a través de una jeringa haciéndolo gotear continuamente por la pared del matraz. Hicieron erupción penachos de polvo de color amarillo desde la reacción agitación (se debe tener cuidado de añadir el TiCl₄ lentamente). La pared del matraz se lavó con THF (60 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. El baño de hielo se retiró y el matraz se equipó con un condensador y la reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. El condensador se reemplazó con un embudo de adición y se añadió una solución de 4-metil-5-propioniltiofeno-3-carboxilato de metilo (4 g, 18,84 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (12,01 g, 60,3 mmol), y piridina (16,00 ml, 198 mmol) en THF (51,0 ml, 622 mmol) con un goteo constante durante 30 min. La reacción se agitó a 70 °C durante 4 días. La reacción se dejó enfriar y se vertió en una mezcla de tierra de diatomeas, NH₄Cl sat. (200 ml), y EtOAc (400 ml). La mezcla se agitó vigorosamente, a continuación se decantó y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El lodo remanente se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). La torta se filtró y se lavó con EtOAc (200 ml). Las fases se separaron y las fases orgánicas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en DCM (30 ml) y las sales sin disolver se retiraron por filtración. El DCM se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (5 ml) y se cargó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna usando: columna de 80 gramos ISCO® Rediseq, 0-20 % de EtOAc/heptanos durante 12 min, 60 ml/min, y a continuación 20-60 % de EtOAc/heptanos durante 12 min. El producto no eluyó. El gradiente se aumentó a 60-90 % durante 5 min, y a continuación se mantuvo a 90 % durante 8 min. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para dar 4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofeno-3-carboxilato de metilo, hidrocloreuro (4,08 g, 12,79 mmol, 67,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color canela. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,84-9,00 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,46-3,68 (m, 2H), 2,84 (s a, 2H), 2,40 (t, J = 6,06 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,60-1,86 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,45 Hz, 3H).

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

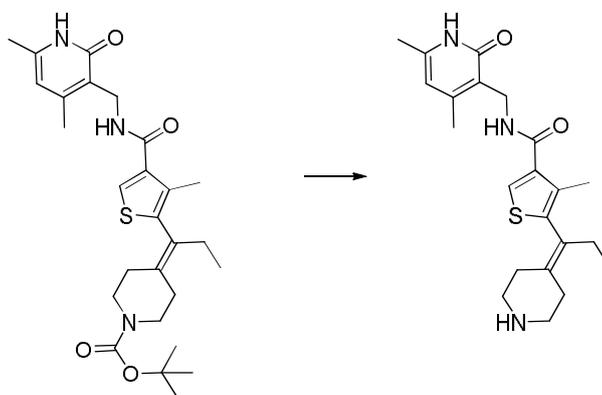


5 A una solución de 4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofeno-3-carboxilato de metilo, hidrocioruro (4 g, 12,66 mmol) en DCM (20,37 ml, 317 mmol) se añadieron Et₃N (2,295 ml, 16,46 mmol) y Boc₂O (5,00 ml, 21,53 mmol). La reacción se mantuvo a t.a. Después de 15 min, CLEM mostró que la reacción se había completado. El DCM se retiró al vacío y el residuo remanente se repartió entre EtOAc (80 ml) y NaHCO₃ sat. (35 ml). Se extrajeron sales sólidas de color blanco de la fase acuosa. Los sólidos se retiraron por filtración y las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 ml), HCl 1 N (20 ml), y solución salina saturada (10 ml). La fase de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto intermedio protegido con Boc (4,63 g).

10 A una mezcla del residuo anterior en MeOH (25 ml) y THF (75 ml) se añadió NaOH 8 M (4,12 ml, 32,9 mmol). La suspensión se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se monitorizó mediante CLEM. Se añadió una porción adicional de NaOH 8 M (4,12 ml, 32,9 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. Se añadió una cantidad adicional de NaOH 8 M (0,997 ml, 7,98 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 0,5 h. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y el residuo acuoso remanente se diluyó con agua (30 ml). La solución acuosa se enfrió (baño de hielo) y el pH se ajustó a ~5-6 con HCl 6 N (8,44 ml, 50,7 mmol). El agua se retiró al vacío y el residuo remanente se secó a alto vacío durante 3 días para dar el compuesto intermedio de ácido carboxílico.

20 A una suspensión del residuo anterior en DMF (34,3 ml, 443 mmol) y DCM (40,7 ml, 633 mmol) se añadió NMM (5,57 ml, 50,7 mmol), seguido de HATU (4,82 g, 12,66 mmol) y 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona, hidrocioruro (2,509 g, 13,30 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h, momento en el que los sólidos se filtraron y se repartieron entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se guardó. Las aguas madre de lo anterior se concentraron hasta que quedó un aceite espeso (~15-20 ml). El residuo aceitoso se añadió gota a gota a una solución en agitación de HCl 0,2 N (50 ml). Los sólidos se recogieron y se repartieron entre EtOAc (100 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó y se combinó con la fase de EtOAc guardada previamente. La solución combinada se lavó con solución salina saturada (12 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,63 g, 9,27 mmol, 73,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color canela. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,43-11,59 (m, 1H), 8,04 (t, *J* = 5,18 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 4,80 Hz, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,36 (t, *J* = 5,56 Hz, 2H), 2,28 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 2,16-2,21 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (t, *J* = 5,43 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H). EM(ES) [M + H]⁺ 500,2.

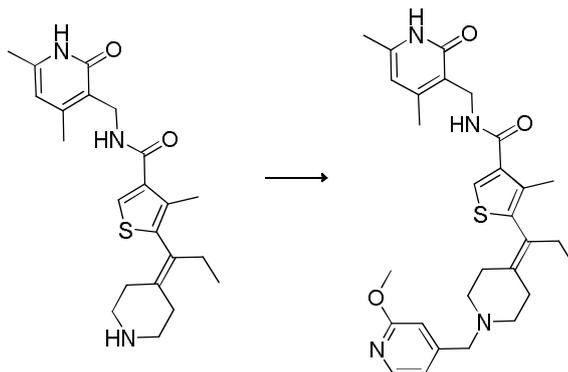
30 c) 5-(1-(1-(2,2-Difluoropropil)piperidin-4-iliden)propil)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



A una solución de 4-(1-(4-(((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)propiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 8,01 mmol) en DCM (45 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano

(10,01 ml, 40,0 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante una noche, momento en el que el disolvente se retiró por decantación. El residuo remanente se disolvió en MeOH (25 ml) y la mezcla se concentró. Tres procesamientos similares adicionales con MeOH proporcionaron el producto compuesto intermedio, N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto (3,45 g, 5,78 mmol, 72,2 % de rendimiento) en forma de una espuma. La espuma se molió en un polvo y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,56 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,03-8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 4,29 Hz, 2H), 3,08-3,21 (m, 3H), 2,96 (s a, 2H), 2,60 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H), 2,24-2,37 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10-2,15 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H). EM(ES) [M + H]⁺ 400,1.

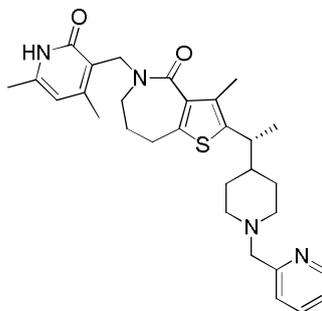
d) N-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-iliden)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida



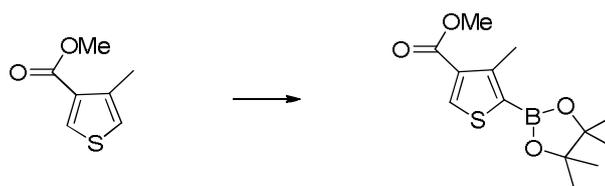
A una solución de N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-4-metil-5-(1-(piperidin-4-iliden)propil)tiofeno-3-carboxamida, hidrocloreto (3,6 g, 6,03 mmol), en MeOH (80 ml) se añadieron DIPEA (3,16 ml, 18,08 mmol) y MgSO₄ (1,814 g, 15,07 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 5 min, momento en el que se añadió 2-metoxiisonicotinaldehído (1,653 g, 12,05 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió AcOH (0,690 ml, 12,05 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se añadió NaBH₃CN (2,273 g, 36,2 mmol). La reacción se agitó durante una noche, momento en el que se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH (40 ml), seguido de DCM (40 ml). El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ sat. (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron y las fases orgánicas se lavaron con solución salina saturada (6 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cargó sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en fase normal. El sólido se repartió entre DCM (75 ml) y NH₄Cl sat. (25 ml). La fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat (4 x 10 ml) y solución salina saturada (6 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-iliden)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida (1,2 g, 2,282 mmol, 37,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,47 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 5,05 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 5,31 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,23 (d, *J* = 5,05 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,39-2,45 (m, 4H), 2,23-2,34 (m, *J* = 5,05 Hz, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, *J* = 4,29 Hz, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H). EM(ES) [M + H]⁺ 521,3.

Ejemplo 6

(R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona

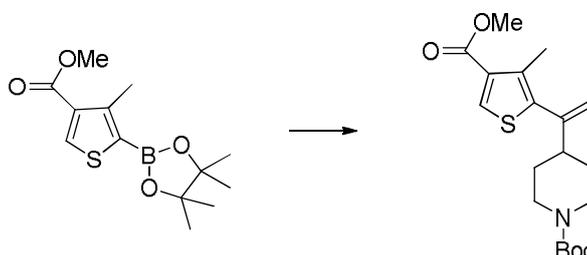


a) 4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo



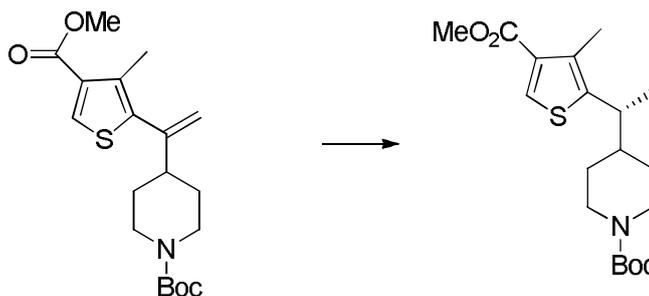
5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(1) (325 mg, 0,490 mmol) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,10 g, 55,5 mmol) con agitación, seguido de una solución de 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridina (260 mg, 0,969 mmol) en *n*-hexano (35 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 min y se añadió gota a gota 4-metil-5-(metoxicarbonil)-3-carboxilato de metilo (5 g, 32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación y el residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100 % de DCM/hexanos) para dar 5,8 g de producto en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (s, 12 H), 2,70 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 8,32 (s, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 283,1.

b) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metil-2-il)vinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 A una solución de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (2,65 g, 9,39 mmol) en 1,4-dioxano (72 ml) se añadieron 4-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,38 g, 9,39 mmol), Na₂CO₃ (2,489 g, 23,48 mmol), y agua (24 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 min por burbujeo de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,543 g, 0,470 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 40 % de EtOAc/hexanos) para dar 2,8 g de producto en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 - 1,55 (m, 11 H), 1,78 (m, 2 H), 2,26 - 2,46 (m, 4 H), 2,71 (t, J = 11,49 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,18 (s a, 2 H), 5,13 (s, 1 H), 5,29 - 5,39 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H). EM(ES) [M + Na]⁺ 388,1.

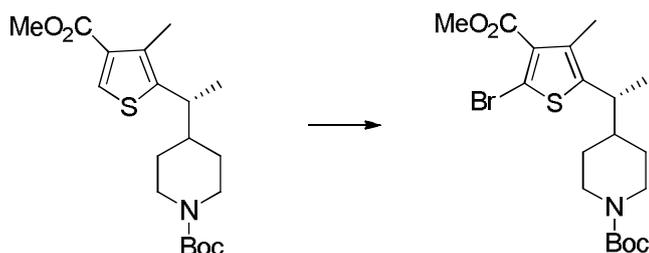
20 c) (R)-4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metil-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 Una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metil-2-il)vinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 3,28 mmol) y ((4*R*,5*R*)-(+)-O-[1-bencil-1-(5-metil-2-fenil-4,5-dihidrooxazol-4-il)-2-feniletil] (diciclohexilfosfinito)(1,5-COD)iridio(I)tetraquis(3,5-bis(trifluorometil)fenilborato (63 mg, 0,036 mmol) en DCM (50 ml) se hidrogenó a 344,7 kPa (50 psi) de presión de hidrógeno durante 30 h en un agitador de Parr. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 40 % de EtOAc/hexanos) para dar 1,1 g de producto en forma de un aceite incoloro. Se determinó que la pureza óptica del producto era 98 % ee por HPLC quiral (Chiralpak AY-H, 5 micrómetros, 4,6 mm x 150 mm; 245, 250 nm UV; *n*-heptano:EtOH: isopropilamina 90:10:0,1, isocrática, 1,0 ml/min). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 - 1,33 (m, 5 H), 1,38 - 1,58 (m, 11 H), 1,88 (d, J = 12,38 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,48 - 2,77 (m, 2 H), 2,94 (quin, J = 7,26 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,05-4,15 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 390,2.

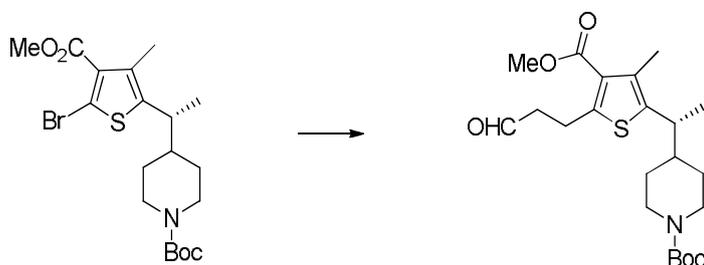
30

d) (R)-4-(1-(5-Bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metil-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



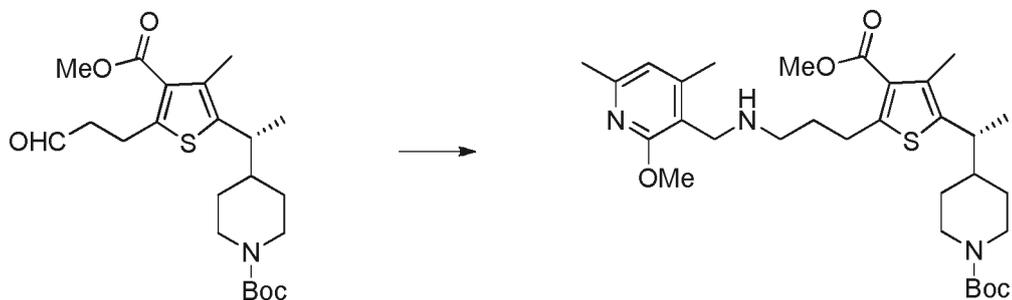
A una solución de (*R*)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metilthiopen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 5,71 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NBS (1,322 g, 7,43 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x), el extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 50 % de EtOAc/hexanos) para dar 1,98 g de producto en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03 -1,65 (m, 16 H), 1,86 (d, *J* = 12,88 Hz, 1 H), 2,21 - 2,30 (m, 3 H), 2,54 - 2,72 (m, 2 H), 2,85 - 2,98 (m, 1 H), 3,88 - 3,95 (m, 3 H), 4,08 (d, *J* = 13,64 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J* = 13,64 Hz, 1 H). EM(ES) [M + Na]⁺ 468,1, 470,1.

e) (*R*)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-(3-oxopropil)thiopen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butilo



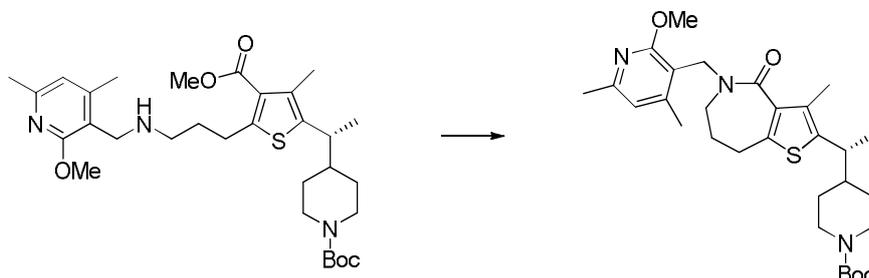
A una solución de (*R*)-4-(1-(5-bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiopen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 2,128 mmol) en DMF (14 ml) se añadieron prop-2-en-1-ol (0,579 ml, 8,51 mmol), NaHCO₃ (468 mg, 5,58 mmol), Bu₄NCl (591 mg, 2,128 mmol) y Pd(OAc)₂ (23,89 mg, 0,106 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min por burbujeo de Ar. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 65 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a t.a., se interrumpió con agua (20 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 40 % de EtOAc/hexanos) para dar 680 mg de producto en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04 -1,69 (m, 16 H), 1,86 (d, *J* = 12,88 Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,55 - 2,77 (m, 2 H), 2,81 - 2,94 (m, 3 H), 3,26 - 3,46 (m, 2 H), 3,82 - 3,92 (m, 3 H), 4,05 (s a, 1 H), 4,15 (s a, 1 H), 9,84 (t, *J* = 1,26 Hz, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 446,3.

f) (*R*)-4-(1-(5-(3-(((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiopen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-Butilo



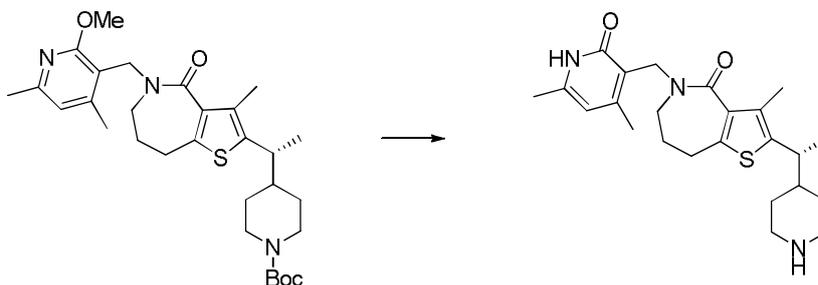
A una solución de (*R*)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-(3-oxopropil)thiopen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (675 mg, 1,594 mmol) en MeOH (14 ml) se añadió (2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (371 mg, 2,231 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La reacción se enfrió (0 °C baño de hielo) y se añadió NaBH₄ (109 mg, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100 % de EtOAc/hexanos, a continuación 0 a 15 % de MeOH/DCM) para dar 550 mg de producto en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17-1,76 (m, 16 H), 1,86 (quin, *J* = 7,33 Hz, 3 H), 2,19- 2,95 (m, 14 H), 3,06 (dc, *J* = 15,51, 7,46 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,05 - 4,29 (m, 2 H). EM(ES) [M + H]⁺ 574,1.

g) (R)-4-(1-(5-((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-Butilo



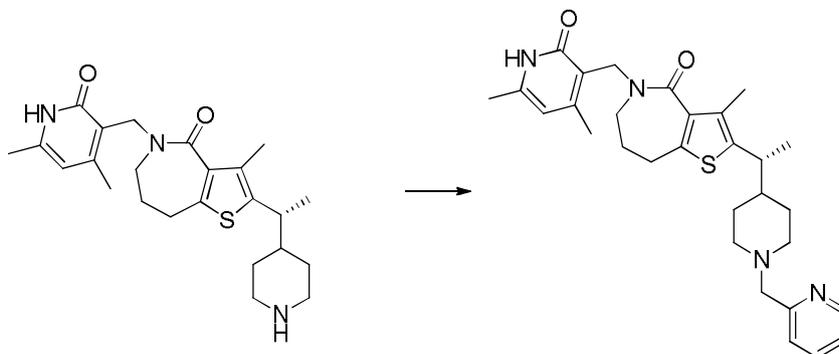
5 A una solución de (R)-4-(1-(5-((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-(metoxicarbonil)-3-metil-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (530 mg, 0,924 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió NaOH 8 N (1,4 ml, 11,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a., se interrumpió con HCl 6 N acuoso (1,878 ml, 11,27 mmol), y se concentró. El residuo se secó al vacío y se trató con DMSO (6 ml). A esta mezcla se añadieron EDC (354 mg, 1,847 mmol), HOAt (251 mg, 1,847 mmol), y NMM (0,609 ml, 5,54 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. La reacción se interrumpió a continuación con agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80 % de EtOAc/hexanos) para dar 450 mg de producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 - 1,68 (m, 18 H), 1,86 (d, *J* = 12,38 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,53 - 2,79 (m, 4 H), 2,79 - 2,96 (m, 1 H), 3,29 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,14 (m, 1 H), 4,80 (d, *J* = 14,15 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 14,15 Hz, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 542,1.

15 h) (R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



20 A una solución de (R)-4-(1-(5-((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,646 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl 6 N (0,5 ml, 3 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla se concentró y el residuo se secó al vacío para dar 340 mg de producto en forma de un sólido de color blanquecino (sal de *bis*-HCl). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,10 - 2,02 (m, 10 H), 2,15 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3 H), 2,61 - 2,87 (m, 4 H), 2,93 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 3,13-3,34 (m, 4 H), 4,50 (d, *J* = 13,64 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 13,64 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 428,5.

25 i) (R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona

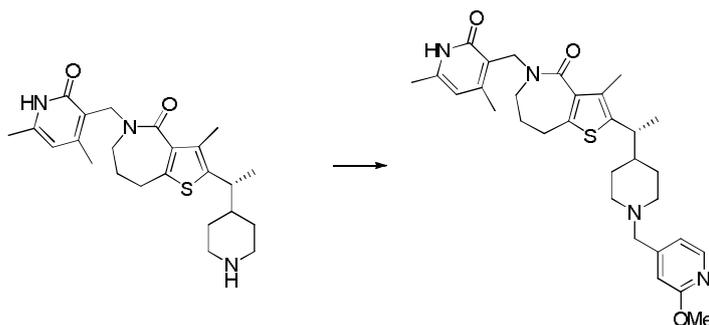


A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona, *bis*-HCl (100 mg, 0,200 mmol) en MeOH (2 ml) se añadieron DIPEA (0,080 ml, 0,460 mmol), picolinaldehído (0,038 ml, 0,400 mmol), y AcOH (0,038 ml, 0,659 mmol). La mezcla se agitó a t.a.

durante 30 min. Se añadió NaBH_3CN (50,2 mg, 0,799 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar 52 mg de producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1,33 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H), 1,56 - 1,75 (m, 2 H), 1,80 (d, $J = 11,87$ Hz, 2 H), 2,16 - 2,37 (m, 6 H), 2,52 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,93 - 3,00 (m, 2 H), 3,03 - 3,24 (m, 3 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,55 (d, $J = 11,62$ Hz, 1 H), 3,64 (d, $J = 12,38$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 6,98 (s, 1 H), 7,73 (dd, $J = 7,07, 5,56$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,20 (td, $J = 7,83, 1,52$ Hz, 1 H), 8,73-8,86 (m, 1 H). EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 519,4.

Ejemplo 7

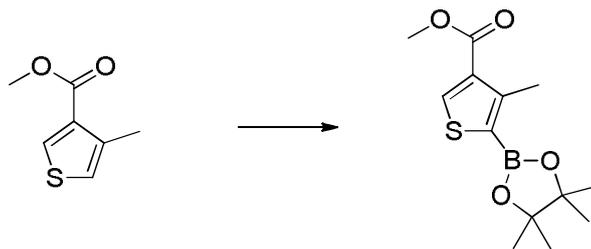
(*R*)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



A una solución de (*R*)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona, *bis*-HCl (100 mg, 0,200 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,080 ml, 0,460 mmol), 2-metoxiisonicotinaldehído (54,8 mg, 0,400 mmol), y AcOH (0,038 ml, 0,659 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió NaBH_3CN (50,2 mg, 0,799 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar 54 mg de producto en forma de un sólido de color blanco (sal de HCl). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1,32 (d, $J = 7,10$ Hz, 3 H), 1,60 - 1,87 (m, 4 H), 2,13 - 2,31 (m, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,90 - 3,18 (m, 5 H), 3,35 - 3,43 (m, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,58 (d, $J = 11,66$ Hz, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 7,48 (dd, $J = 5,83, 1,27$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,39 (d, $J = 5,83$ Hz, 1 H). EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 549,7.

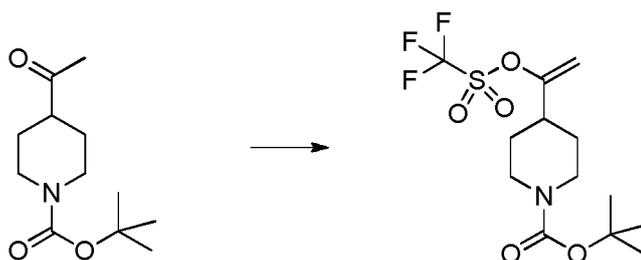
Alternativamente, el compuesto de Ejemplo 7 se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos:

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



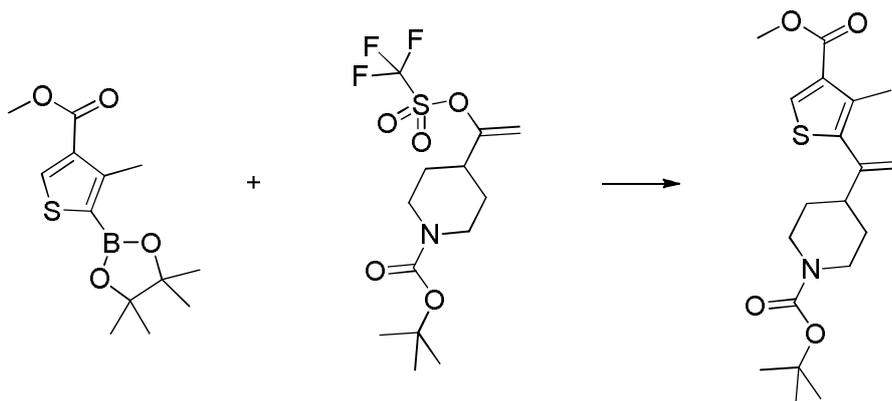
A un matraz de fondo redondo de 500 ml en atmósfera de Ar se añadió dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (1,3 g, 1,961 mmol). Con agitación, se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (32 ml, 222 mmol) a través de una jeringa seguido de una solución de 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (1,04 g, 3,87 mmol) en *n*-hexano (75 ml) (la reacción se mantuvo fría 5-10 °C en un baño de hielo). Después de agitar durante 1 minuto, se añadió 4-metiltiofeno-3-carboxilato de metilo (20,0 g, 128 mmol) (se observó desprendimiento de gas). La reacción se agitó durante una noche a t.a. La reacción se evaporó hasta sequedad al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 330 g, 0 a 10 % de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (33,1 g, 117 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro, que solidificó a un sólido ceroso de color blanco al vacío. EM(ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 200,9 (ácido borónico), 283,1 (boronato).

b) 4-(1-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)vinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



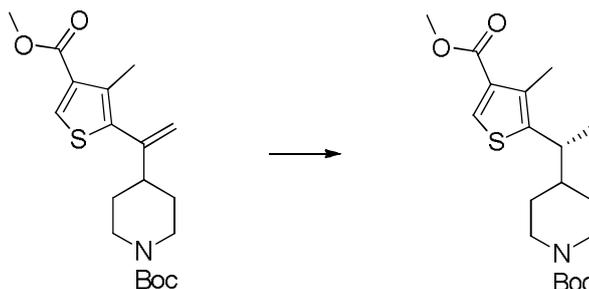
5 A una solución en agitación de 4-acetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 110 mmol) en THF (250 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota NaHMDS 1 N en THF (130 ml, 130 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-(piridin-2-il)-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (45 g, 126 mmol) en THF (100 ml) gota a gota durante 15 min. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, y a continuación a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua fría (500 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 330 g, 0 a 20 % de EtOAc en hexanos). (UV negativo, visualizado por carbonización con H₂SO₄ en EtOH). Las fracciones que
10 contenían el producto se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 4-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (29,1 g, 81 mmol, 73,6 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. (CLEM y RMN ¹H mostraron ~16 % de N-Boc-4-etinilpiperidina) EM(ES) [M + H]⁺ 304,0 (-isobutileno), 283,1 (-Boc).

c) 4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)vinil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



15 Una solución en agitación de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-3-carboxilato de metilo (50 g, 177 mmol), 4-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (76 g, 211 mmol) y Na₂CO₃ (45 g, 536 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y agua (150 ml) se purgó con N₂ por burbujeo durante 5 min. La reacción se cargó con Pd(PPh₃)₄ (8 g, 6,92 mmol) y se calentó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h (desprendimiento vigoroso de gas). La reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (500 ml) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco® RediSep Rf Gold 330 g, 0 a 20 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)vinil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (58,8 g, 161 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM(ES) [M + H]⁺ 266,1 (-Boc), [M + H]⁺ 278,0 (-isobutileno, -MeOH), [M + H]⁺ 310,1 (-isobutileno), [M + Na]⁺ 388,1.

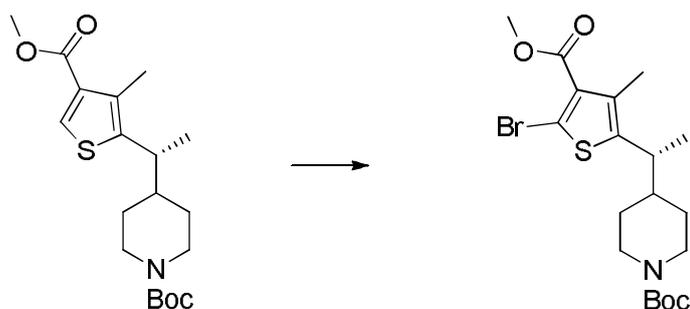
25 d) (R)-4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de 4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)vinil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (31,0 g, 85 mmol) en DCM (500 ml) se purgó con una corriente de N₂ durante 10 min. A la solución purgada se añadió (R,R)-

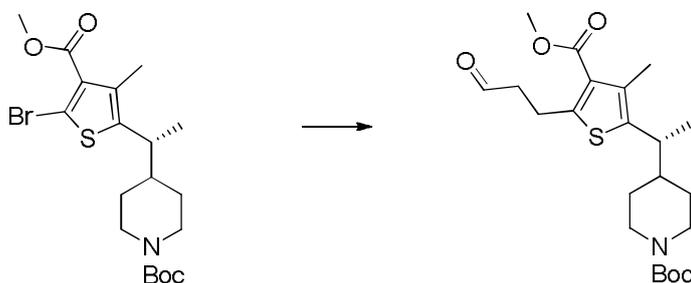
[COD]Ir[cy₂PThrePHOX] (2,64 g, 1,527 mmol). La mezcla se cargó con H₂ (344,7 kPa (50 psi)) y se agitó (reactor de Parr) durante 22 h, momento en el que se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (50 ml), y se concentró. La purificación del residuo (columna de sílice de 330 gramos Isco®; gradiente B: 3-30 %; A = heptano; B = EtOAc) dio (R)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (30,9 g, 80 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite espeso. EM(ES) [M + H]⁺ 390,2. Se determinó que la pureza óptica del producto era 97,6 % ee por HPLC quiral (Chiralpak AY-H, 5 micrómetros, 4,6 mm x 150 mm; 245, 250 nm UV; n-heptano:EtOH:isopropilamina 90:10:0,1, isocrática, 1,0 ml/min).

e) (R)-4-(1-(5-Bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



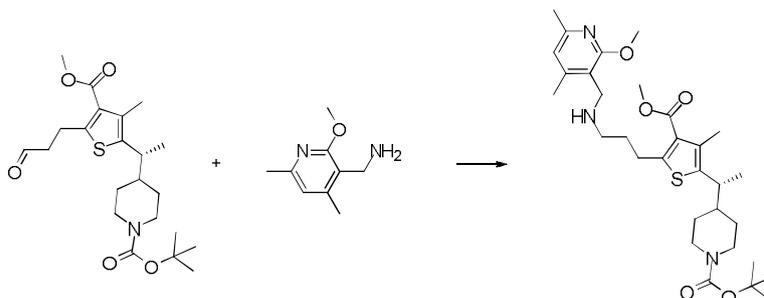
A una solución de (R)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (33,2 g, 90 mmol) en DMF (500 ml) se añadió NBS (20,9 g, 117 mmol). La reacción se mantuvo durante aproximadamente 4 h, momento en el que se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (1,5 l). Las fases orgánicas se lavaron con agua, solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La purificación del residuo por cromatografía en columna (5 a 20 % de EtOAc/hexanos) dio (R)-4-(1-(5-bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (34 g, 72,4 mmol, 80 % de rendimiento). EM(ES) [M + H]⁺ 468,2, 470,2 (M + Na).

f) (R)-4-(1-(4-(Metoxicarbonil)-3-metil-5-(3-oxopropil)tiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (R)-4-(1-(5-bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 112 mmol) en DMF (1 l) se añadieron prop-2-en-1-ol (0,023 l, 560 mmol), Bu₄NCl (37,4 g, 134 mmol) y NaHCO₃ (37,6 g, 448 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se añadió Pd(OAc)₂ (3,77 g, 16,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h, momento en el que se dejó enfriar a ta. La mezcla se diluyó con agua (1,3 l) y se extrajo con Et₂O (2 x). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 a 40 % de EtOAc/hexanos) para dar (R)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-(3-oxopropil)tiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (42 g, 94 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM(ES) [M + H]⁺ 446,2 (M + Na) 464,3 (M + MeCN).

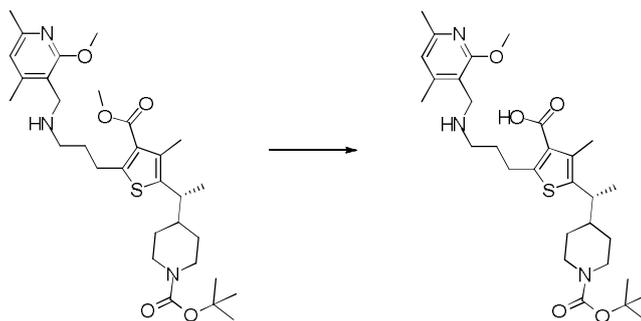
g) (R)-4-(1-(5-(3-(((2-Metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de (R)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metil-5-(3-oxopropil)tiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-

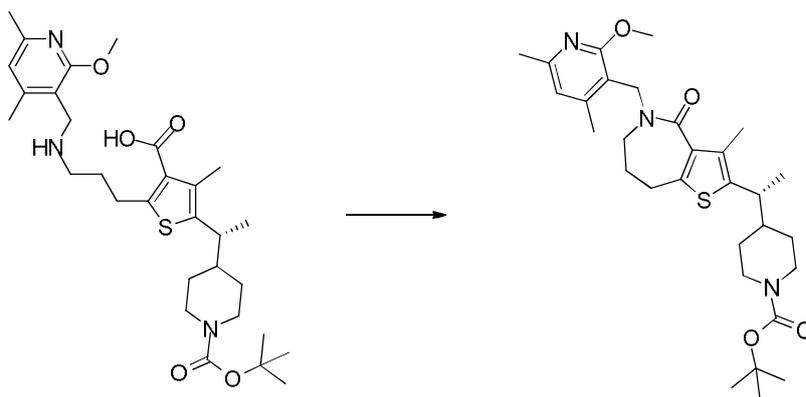
butilo (36,3 g, 86 mmol) en MeOH (600 ml) se añadió (2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamina (16,38 g, 99 mmol) en forma de un sólido congelado. La reacción se mantuvo a t.a. durante 1,1 h. La reacción se enfrió a continuación en un baño de hielo durante 10 min, momento en el que se añadió NaBH₄ (8,11 g, 214 mmol) en forma de un sólido (cierta formación de espuma/desprendimiento de gas). La mezcla se agitó durante 15 min. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se enfrió nuevamente en un baño de hielo y se interrumpió con NH₄Cl sat. acuoso (200 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se concentró al vacío hasta ~1/4 de volumen. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. acuoso y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl sat. acuoso, se secaron sobre MgSO₄ (se agitaron durante 15 min), se filtraron a través de Celite®, y se concentraron para dar (R)-4-(1-(5-(3-(((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-(metoxicarbonil)-3-metil-tiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (55,5 g, 87 mmol basado en un 90 % de pureza por HPLC, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite. El material se secó al vacío durante 30 min. EM(ES) [M + H]⁺ 574,5.

h) Ácido (R)-5-(1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)-2-(3-(((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxílico



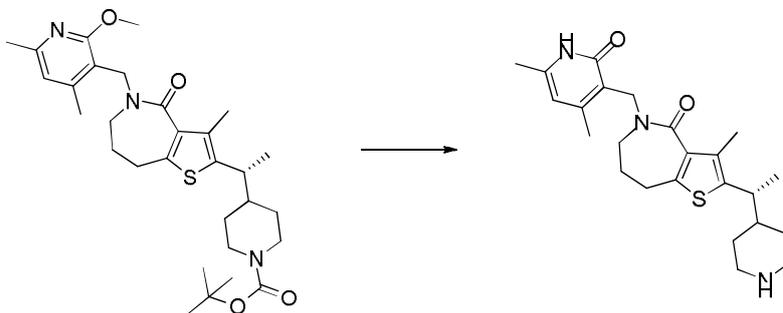
A una solución de (R)-4-(1-(5-(3-(((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-(metoxicarbonil)-3-metil-tiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (55 g, 96 mmol) en MeOH (600 ml) y THF (130 ml) se añadió NaOH 5 N (192 ml, 959 mmol). La reacción se calentó a 63 °C durante 22 h, momento en el que se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (400 ml) y DCM (400 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se añadió HCl 6 N (158 ml, 949 mmol) para ajustar el pH a 5-6 (papel). La mezcla se agitó bien y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ (se agitaron durante 30 min), se filtraron a través de Celite® y se concentraron para dar ácido (R)-5-(1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)-2-(3-(((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (52,5 g, 87 mmol, 91 % de rendimiento). El residuo se secó al vacío durante 2 h. EM(ES) [M + H]⁺ 560,4.

i) (R)-4-(1-(5-((2-Metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tieno[3,2-c]azepin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



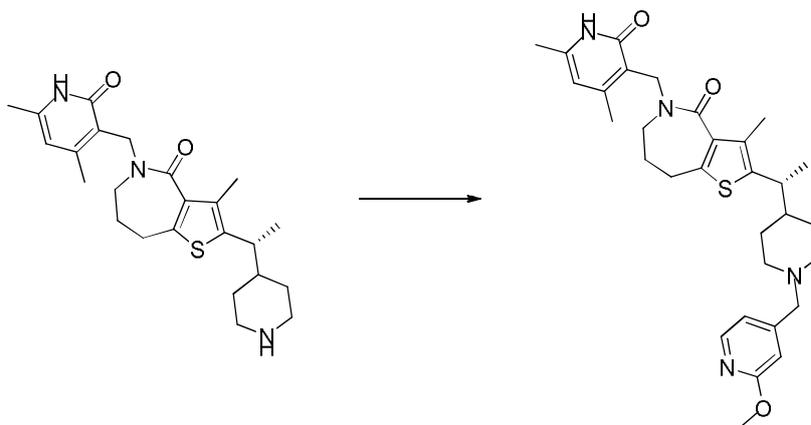
A una solución de ácido (R)-5-(1-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)-2-(3-(((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)propil)-4-metil-tiofeno-3-carboxílico (52,5 g, 94 mmol), EDC (21,58 g, 113 mmol) y HOAt (15,32 g, 113 mmol) en DMSO (400 ml) se añadió NMM (25,8 ml, 234 mmol). La reacción se mantuvo durante 18 h, momento en el que se vertió lentamente en agua en hielo (1500 ml). La mezcla se agitó vigorosamente (agitador de cabecera) durante 40 min. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua y se secaron al aire durante ~1 h. El sólido aún húmedo se disolvió en DCM y se lavó con NH₄Cl sat. acuoso, se secó (Mg₂SO₄), se filtró a través de Celite®, y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna (columna de sílice de 330 g Isco®, gradiente B: 4-40 %; A = heptano. B = 3:1 EtOAc/EtOH) dio (R)-4-(1-(5-((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-tieno[3,2-c]azepin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (34,3 g, 60 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido vítreo de color amarillo. EM(ES) [M + H]⁺ 542,4.

j) (R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



5 A una solución de (R)-4-(1-(5-((2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (34,3 g, 63,3 mmol) en MeOH (450 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (222 ml, 886 mmol). La reacción se mantuvo durante 15 min a t.a., y a continuación se calentó a 70 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (500 ml) y agua (300 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente 11 con NH₄OH concentrado. La mezcla se agitó durante 15 min, momento en el que las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron
10 (Mg₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se secó al vacío durante 18 h para dar (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona (29,3 g, 65,1 mmol, 100 % de rendimiento). EM(ES) [M + H]⁺ 428,3.

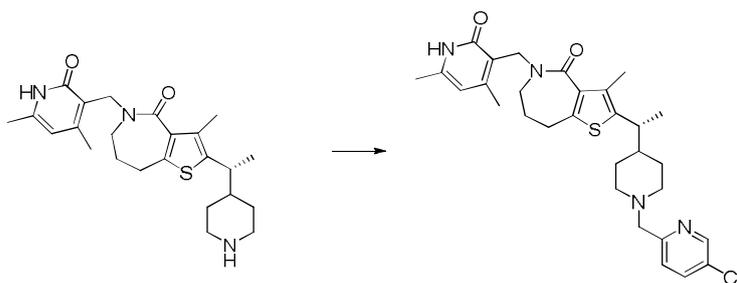
k) (R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



15 A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona (20 g, 46,8 mmol) en DCE (400 ml) se añadió 2-metoxiisonicotinaldehído (7,38 g, 53,8 mmol). La reacción se agitó durante 5 min, momento en el que se añadió AcOH (5,36 ml, 94 mmol). Después de 15 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (29,7 g, 140 mmol) en forma de un sólido y la reacción se agitó a t.a.
20 durante 18 h. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y agua. El pH se ajustó a 10 con una combinación de NaHCO₃ sat. y Na₂CO₃ sat. La mezcla se agitó durante 30 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo (columna de sílice de 330 g Isco® GOLD; gradiente B: 10-90 %; A = heptano; B = EtOAc/EtOH 3:1 + 1 % de NH₄OH) dio un sólido de color blanco. El sólido se trató con un 10 % de EtOH/heptano y se concentró. El residuo se trató a continuación con un 100 % de heptano y se concentró. El sólido se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 35 h para dar (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona (19,9 g, 35,6 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,56 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 2,15 (m, 3H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 1H), 1,63-1,69 (m, 2H), 1,40 (d a, J = 12,3 Hz, 1H), 1,23-1,31 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14-1,27 (m, 2H), 0,82-0,89 (m, 1H). EM(ES) [M + H]⁺ 549,4.

Ejemplo 8

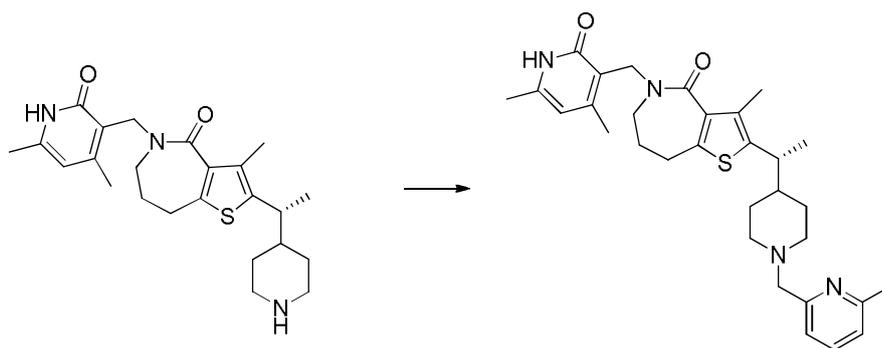
(R)-2-(1-(1-(5-Cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



5 A una solución de (*R*)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona, *bis*-HCl (80 mg, 0,160 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,064 ml, 0,368 mmol), 5-cloropicolinaldehído (45,3 mg, 0,320 mmol), y AcOH (0,030 ml, 0,527 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió NaBH₃CN (40,2 mg, 0,639 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar 45 mg de producto en forma de un sólido de color blanco (sal de HCl). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,33 (d, *J* = 6,84 Hz, 3 H), 1,50 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 2,16-2,38 (m, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,91 - 3,19 (m, 5 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H) 3,48-3,60 (m, 1 H), 3,64 (d, *J* = 12,42 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,11 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 8,24, 2,41 Hz, 1 H), 8,70 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 553,6.

Ejemplo 9

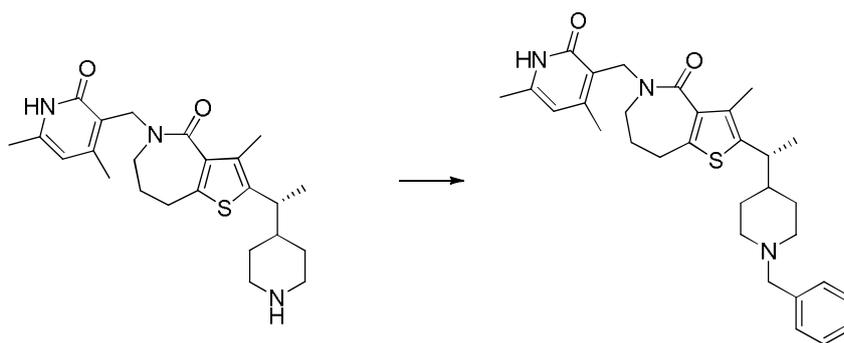
(*R*)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



15 A una solución de (*R*)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, *bis*-HCl (80 mg, 0,164 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol), 6-metilpicolinaldehído (39,8 mg, 0,329 mmol), y AcOH (0,031 ml, 0,543 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió NaBH₃CN (36,2 mg, 0,576 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar 43 mg de producto en forma de un sólido de color blanco (sal de HCl). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,33 (d, *J* = 7,10 Hz, 3 H), 1,58 - 1,77 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 2,15 - 2,34 (m, 6 H), 2,51 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,01 - 3,29 (m, 3 H), 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,57 (d, *J* = 11,66 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 12,17 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,86 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 7,60 Hz, 1 H), 8,37 (t, *J* = 7,86 Hz, 1 H). EM(ES) [M + H]⁺ 533,6.

Ejemplo 10

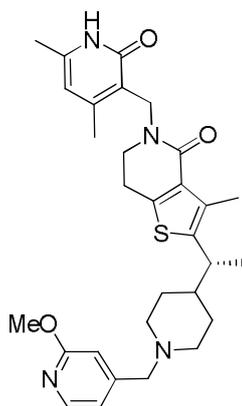
(*R*)-2-(1-(1-Bencilpiperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



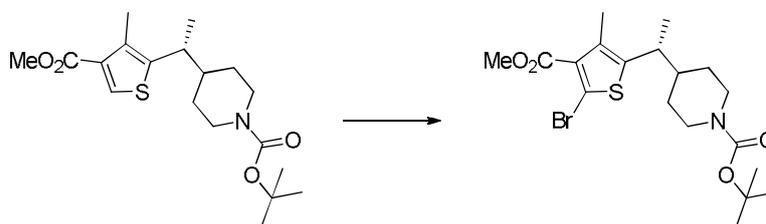
5 A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, *bis*-HCl (80 mg, 0,164 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol), 6-metilpicolinaldehído (39,8 mg, 0,329 mmol), y AcOH (0,031 ml, 0,543 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió NaBH₃CN (36,2 mg, 0,576 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se trataron con HCl 1 N y se concentraron para dar 46 mg de producto en forma de un sólido de color blanco (sal de HCl). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 1,24-1,39 (m, 3 H), 1,43 - 1,63 (m, 2 H), 1,67 - 1,86 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 6 H), 2,50 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,88 - 3,10 (m, 5 H), 3,36 - 3,49 (m, 3 H), 3,53 (d, *J* = 12,67 Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,81 - 4,88 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,44 - 7,60 (m, 5 H). EM(ES) [M + H]⁺ 533,6.

Ejemplo 11

(R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

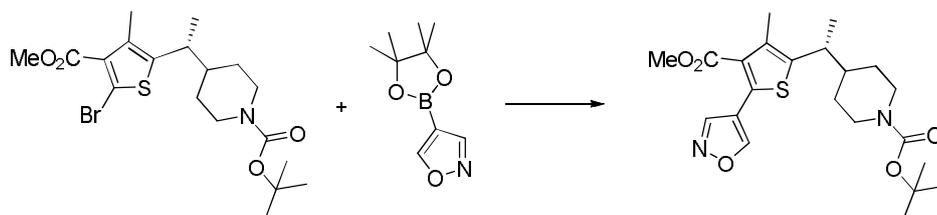


15 a) (R)-4-(1-(5-Bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



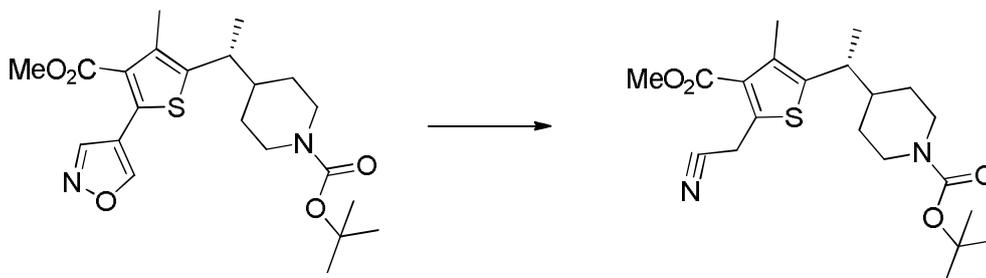
20 A una solución de (R)-4-(1-(4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 32,7 mmol) en DMF (70 ml) se añadió NBS (8,14 g, 45,7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 50 % de EtOAc/hexanos) para dar (R)-4-(1-(5-bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,62 g, 30,5 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

b) (R)-4-(1-(5-(Isoxazol-4-il)-4-(metoxicarbonil)-3-metiltiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



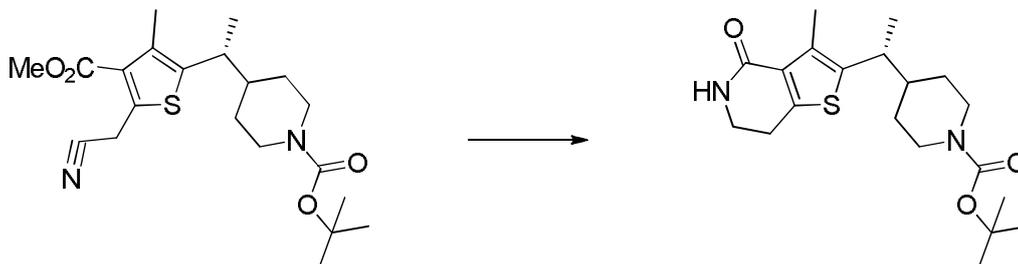
5 A una solución de (R)-4-(1-(5-bromo-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (12,24 g, 27,4 mmol) en 1,4-dioxano (72 ml) se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (6,42 g, 32,9 mmol), Na₂CO₃ (7,27 g, 68,5 mmol), y agua (24 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 min por burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,584 g, 1,371 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se interrumpió a continuación con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar (R)-4-(1-(5-(isoxazol-4-il)-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,1 g, 16,34 mmol, 59,6 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8,94 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 1,8, 13,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,33 (td, J = 1,5, 3,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 6,9, 8,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 2H), 1,93 (s a, 1H), 1,47 - 1,44 (m, 9H), 1,35 - 1,28 (m, 5H), 1,21 - 1,08 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 2H).

c) (R)-4-(1-(5-(Cianometil)-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



15 A una solución de (R)-4-(1-(5-(isoxazol-4-il)-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 17,26 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió una solución de KF (3,01 g, 51,8 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 60 h. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Estos extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. A continuación, el residuo se secó adicionalmente al vacío para proporcionar (R)-4-(1-(5-(cianometil)-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,06 g, 14,91 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo pálido. EM(ES) [M + Na]⁺ 429,6.

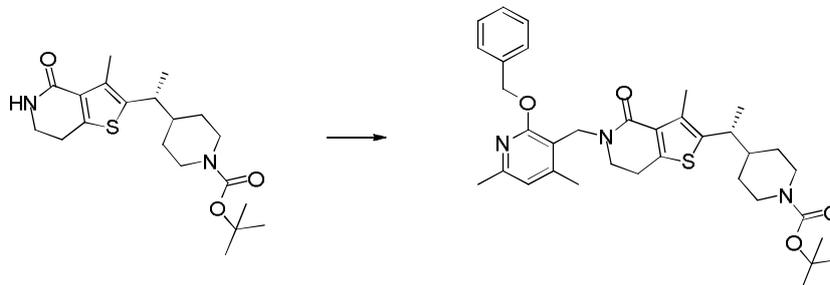
d) (R)-4-(1-(3-Metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



25 A una solución enfriada (0 °C) de (R)-4-(1-(5-(cianometil)-4-(metoxicarbonil)-3-metilthiofen-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 14,76 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (2,63 g, 11,07 mmol). La reacción se agitó durante 15 min, momento en el que se añadió NaBH₄ (2,62 g, 69,4 mmol) en porciones durante 15 min (se observó desprendimiento de gas). La reacción se agitó durante 1 h, momento en el que el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción de color oscuro se monitorizó por CLEM. Después de 18 h, había principalmente producto, algunas impurezas, y una pequeña cantidad de compuesto intermedio de amina sin ciclar. La reacción se agitó durante un periodo adicional de 2 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se trató con NH₄Cl saturado y el pH se ajustó a pH ~7 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo de color pardo oscuro se secó al vacío durante 1 h, se disolvió en DCM, y se purificó por columna ultrarrápida (columna de sílice de 200 g Isco® GOLD; Gradiente B: 5-75 %, A: heptano, B: 3 a 1 de EtOAc a EtOH para dar (R)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,32 g, 8,33 mmol, 56,5 % de

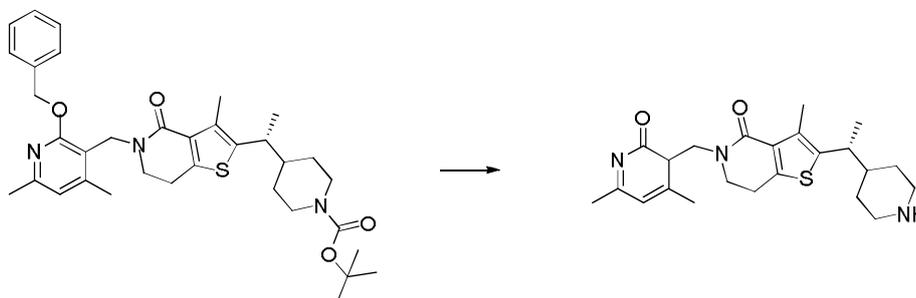
rendimiento). EM(ES) [M + Na]⁺ 401,7.

e) (R)-4-(1-(5-((2-(Benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



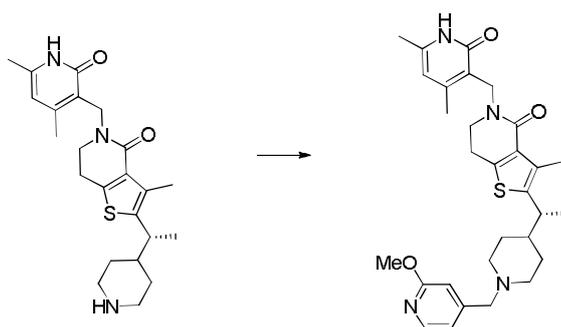
5 A una solución enfriada (baño de hielo) de (R)-4-(1-(3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,40 g, 6,34 mmol) en DMF (50 ml) se añadió KOtBu (7,61 ml, 7,61 mmol) a través de una jeringa durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, momento en el que se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (1,826 g, 6,97 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó durante 30 min y se monitorizó por CLEM. La reacción se vertió en una mezcla de hielo y NH₄Cl saturado (200 ml) y se agitó durante 10 min. Se añadió Et₂O (200 ml) la mezcla se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó adicionalmente al vacío durante 1 h y se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 120 g Isco® GOLD. Gradiente B: 5-40 %. A: heptano. B: EtOAc) para dar (R)-4-(1-(5-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,30 g, 5,19 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido vítreo. EM(ES) [M + Na]⁺ 604,9.

f) 5-((4,6-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



20 A una solución de (R)-4-(1-(5-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 5,47 mmol) en CHCl₃ (40 ml) se añadió TFA (21,05 ml, 273 mmol) a través de una jeringa durante 1 min. La reacción se mantuvo durante 10 min, y a continuación se calentó a 35 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a t.a. y los componentes volátiles se retiraron al vacío. La reacción se diluyó con tolueno y se concentró (2 x). El residuo se diluyó con agua y se basificó lentamente a pH ~11 con NH₄OH. La suspensión de color blanco se trató con DCM (100 ml) y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trató con TBME y se concentró al vacío para dar 5-((4,6-dimetil-2-oxo-2,3-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-((R)-1-(piperidin-4-il)etil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (2,60 g, 5,66 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(ES) [M + Na]⁺ 414,3.

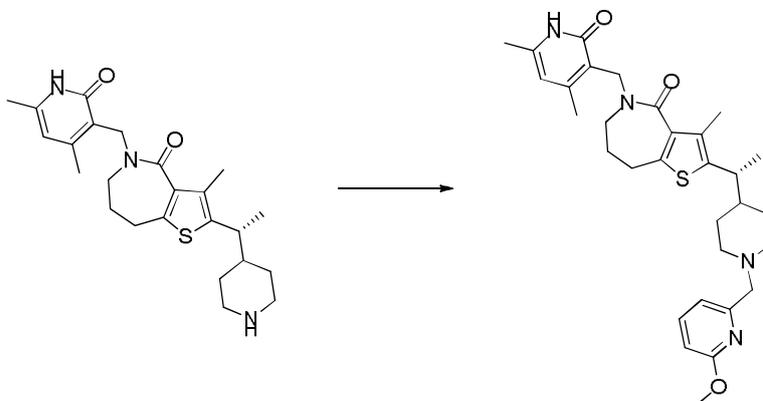
30 g) (R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



5 A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,3 g, 3,14 mmol) en DCE (40 ml) se añadió 2-metoxiisonicotinaldehído (0,474 g, 3,46 mmol). Después de 5 min, se añadió AcOH (0,540 ml, 9,43 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min. A la
 10 mezcla se añadió NaBH(OAc)₃ (2,66 g, 12,57 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (125 ml) y agua. La reacción se basificó a pH ~10 con una mezcla de NaHCO₃ saturado y Na₂CO₃ saturado. La mezcla se agitó durante 15 min, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por columna ultrarrápida (columna de sílice de 80 g Isco® GOLD. Gradiente B: 8-75 %. A: DCM. B: DCM/MeOH/NH₄OH 90:10:1). El residuo se trató con TBME, se concentró, y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 18 h para dar
 15 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1,19 g, 2,159 mmol, 68,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 - 1,32 (m, 6 H) 1,38 (d, J = 12,17 Hz, 1 H) 1,74 - 1,93 (m, 3 H) 2,13 (d, J = 8,62 Hz, 6 H) 2,26 - 2,36 (m, 3 H) 2,71 (d, J = 11,15 Hz, 1 H) 2,76 - 2,96 (m, 4 H) 3,39 (s, 2 H) 3,43 - 3,55 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,48 (s, 2 H) 5,87 (s, 1 H) 6,65 - 6,71 (m, 1 H), 6,89 (dd, J = 5,32, 1,27 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 5,58 Hz, 1 H) 11,55 (s, 1 H). EM(ES) [M + Na]⁺ 535,4.

Ejemplo 12

(R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



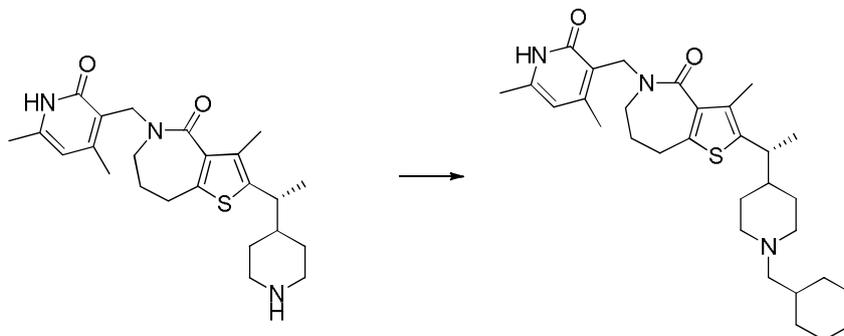
20 A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona (8,6 g, 20,1 mmol) en DCE (200 ml) se añadió 6-metoxipicolinaldehído (3,31 g, 24,13 mmol). La reacción se agitó durante 5 min, momento en el que se añadió AcOH (2,3 ml, 40 mmol). Después de 15 min, se añadió NaBH(OAc)₃ (12,8 g, 60 mmol) en forma de un sólido y la reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La
 25 reacción se diluyó con DCM (200 ml) y agua. El pH se ajustó a 10 con una combinación de NaHCO₃ sat. y Na₂CO₃ sat. La mezcla se agitó durante 30 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del residuo (columna de sílice de 200 g Isco® GOLD; gradiente B: 10-90 %; A = heptano; B = 3:1 EtOAc/EtOH + 1 % de NH₄OH) dio un sólido de color blanco.

30 A una solución del sólido en EtOH (220 ml) se añadió resina Siliciclo Tiol (6 g). La mezcla se calentó a 50 °C durante 48 h, momento en el que se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con EtOH (2 x 15 ml). El filtrado se concentró y el residuo se trató con 10 % de EtOH/heptano (100 ml) y se concentró, se trató con un 5 % de EtOH/heptano (100 ml) y se concentró, y se trató con un 100 % de heptano (100 ml) y se concentró. El producto se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 60 h para dar
 35 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona (9,3 g, 16,5 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,89

(dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,60 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,15-3,32 (m, 2H), 2,62-2,92 (m, 5H), 2,05-2,26 (m, 9H), 1,74-1,93 (m, 3H), 1,65 (quin, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,40 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,09-1,31 (m, 6H). EM(ES) $[M + H]^+$ 549,4.

Ejemplo 13

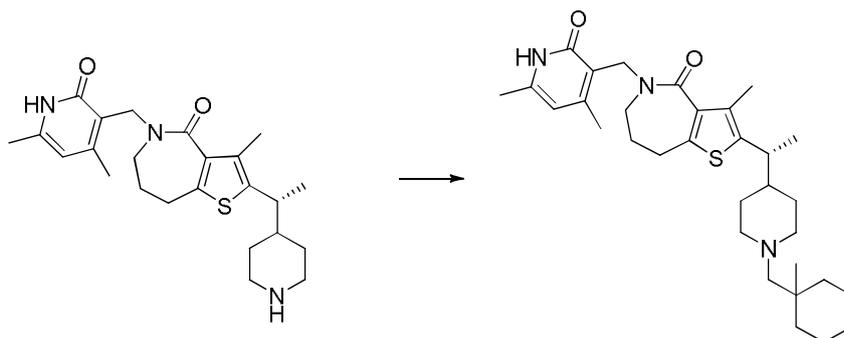
- 5 (R)-2-(1-(1-(Ciclohexilmetil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



- A una solución de (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona (100 mg, 0,234 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadió ciclohexanocarbaldéhidó (0,057 ml, 0,468 mmol) y AcOH (0,020 ml, 0,351 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 2,2 h, momento en el que se añadió NaBH_3CN (58,8 mg, 0,935 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla se purificó usando HPLC en fase inversa (fenomenex Gemini C18(2) 100 A, AXIA, 5 micrómetros, 30 mm x 100 mm; 254 nm UV; 38 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % de ácido fórmico a 80 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0,1 % de ácido fórmico, 30,0 ml/min) para dar (R)-2-(1-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona, sal de ácido fórmico (47 mg, 0,079 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,98-1,14 (m, 2 H), 1,20 - 1,44 (m, 6 H), 1,46 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,90 (m, 11 H), 2,12 - 2,25 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,71 - 2,90 (m, 3 H), 2,90 - 3,09 (m, 4 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 3,46 - 3,67 (m, 2 H), 4,73 (d, $J = 13,94$ Hz, 1 H), 4,82 (d, $J = 13,94$ Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H). EM(ES) $[M + H]^+$ 524,4.

20 Ejemplo 14

(R)-5-((4,6-Dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-((1-metilciclohexil)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 13, se preparó (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-((1-metilciclohexil)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,46 - 4,67 (m, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 2,62 - 2,90 (m, 6 H) 2,12 - 2,19 (m, 9 H) 1,98 - 2,08 (m, 3 H) 1,61 - 1,77 (m, 3 H) 1,30 - 1,48 (m, 6 H) 1,11 - 1,27 (m, 11 H) 0,81 (s, 3 H). EM(ES) $[M + H]^+$ 538,4.

Protocolo de ensayo

- 30 Los compuestos contenidos en el presente documento se evaluaron para su capacidad de inhibir la actividad de metiltransferasa de EZH2 en el complejo PRC2. El complejo PRC2 humano se preparó por expresión conjunta de cada una de las 5 proteínas miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de purificación conjunta. Se midió la actividad enzimática en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) donde se transfiere un grupo metilo tritiado de 3H-SAM a un resto de lisina en un sustrato peptídico sin metilar biotinilado derivado de histona H3. Los péptidos se capturaron en perlas de SPA revestidas con estreptoavidina y la señal

resultante se leyó en un lector de placas ViewLux.

Parte A. Preparación de compuesto

1. Preparar una solución de trabajo 10 mM de compuestos a partir del sólido en 100 % de DMSO.
2. Realizar una dilución seriada de 11 puntos (dilución 1:4, concentración superior 10 mM) en 100 % de DMSO para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para los controles de DMSO.
3. Dispensar 10 nl de compuesto de la placa de dilución a las placas de reacción (Corning, 384 pocillos de poliestireno NBS, n.º de Cat. 3673).

Parte B. Preparación de reactivos

Preparar las siguientes soluciones:

1. Tampón Base 1x, Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM: por cada 1 l de Tampón Base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml), MgCl₂ 1 M (2 ml), y agua destilada (948 ml).
2. Tampón de Ensayo 1x: por cada 10 ml de Tampón de Ensayo 1x, combinar Tampón Base 1x (9,96 ml), DTT 1 M (40 ul), y Tween-20 al 10 % (1 ul) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM, DTT 4 mM, Tween-20 al 0,001 %.
3. Solución de Enzima 2x: por cada 10 ml de Solución de Enzima 2x, combinar Tampón Base 1x (9,99 ml) y complejo de 5 miembros de EZH2 3,24 uM (6,17 ul) para proporcionar una concentración de enzima final de 1 nM.
4. Solución de Perlas de SPA: por cada 1 ml de Solución de Perlas de SPA, combinar perlas de SPA revestidas con Estreptoavidina (PerkinElmer, n.º de Cat. RPNQ0261, 40 mg) y Tampón de Ensayo 1x (1 ml) para proporcionar una concentración de trabajo de 40 mg/ml.
5. Solución de Sustrato 2x: por cada 10 ml de Solución de Sustrato 2x, combinar Solución de Perlas de SPA a 40 mg/ml (375 ul), péptido de histona H3K27 biotinilado 1 mM (200 ul), 3H-SAM 12,5 uM (240 ul; 1 mCi/ml), SAM fría 1 mM (57 ul), y Tampón de Ensayo 1x (9,13 ml) para proporcionar una concentración final de 0,75 mg/ml de Solución de Perlas de SPA, 10 uM de péptido de histona H3K27 biotinilado, 0,15 uM de 3H-SAM (3H-SAM ~12 uCi/ml), y SAM fría 2,85 uM.
6. Solución de Inactivación 2,67x: por cada 10 ml de Solución de Inactivación 2,67x, combinar Tampón de Ensayo 1x (9,73 ml) y SAM fría 10 mM (267 ul) para proporcionar una concentración final de SAM fría 100 uM.

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

Adición de compuesto

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

Ensayo

1. Dispensar 5 ul/pocillo de Tampón de Ensayo 1x en la columna 18 (reacciones de control bajo).
2. Dispensar 5 ul/pocillo de Solución de Sustrato 2x en las columnas 1 - 24 (nota: se debería mezclar la solución de sustrato para asegurar una suspensión de perlas homogénea antes de la dispensación en el depósito matriz).
3. Dispensar 5 ul/pocillo de Solución de Enzima 2x en las columnas 1 - 17, 19 - 24.
4. Incubar la reacción durante 60 min a temperatura ambiente.

Inactivación

1. Dispensar 6 ul/pocillo de la Solución de Inactivación 2,67x en las columnas 1 - 24.
2. Sellar las placas de ensayo y agitar con rotación durante ~1 min a 500 rpm.
3. Adaptar a la oscuridad las placas en el instrumento ViewLux durante 15 - 60 min.

Lectura de placas

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

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

Resultados

Se calculó el porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se ajustaron usando los parámetros de ajuste de CI₅₀ con el paquete de software de ajuste de datos ABASE.

Los compuestos a modo de ejemplo se ensayaron en general de acuerdo con lo expuesto anteriormente o un ensayo análogo y se descubrió que eran inhibidores de EZH2. Las actividades biológicas específicas sometidas a ensayo de

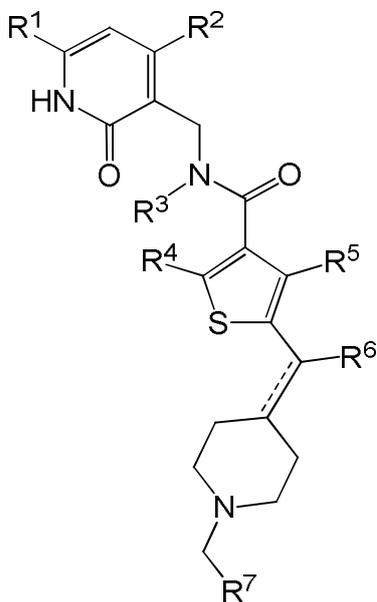
ES 2 804 749 T3

acuerdo con tales ensayos se enumeran en la siguiente tabla. Los valores de $CI_{50} \leq 10$ nM indican que la actividad del compuesto se aproximaba al límite de detección del ensayo. La repetición del proceso o procesos de ensayo puede dar como resultado valores de CI_{50} algo diferentes.

Ejemplo	CI_{50} (nM)	EZH2	Ejemplo	CI_{50} (nM)	EZH2	Ejemplo	CI_{50} (nM)	EZH2
1	≤ 10		6	≤ 10		11	≤ 10	
2	≤ 10		7	≤ 10		12	≤ 10	
3	≤ 10		8	≤ 10		13	≤ 10	
4	≤ 10		9	≤ 10		14	≤ 10	
5	≤ 10		10	≤ 10				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en la que:

==== representa un enlace sencillo o doble;

R¹ es -NH₂, alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄);

R² es alquilo (C₁-C₄);

R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno;

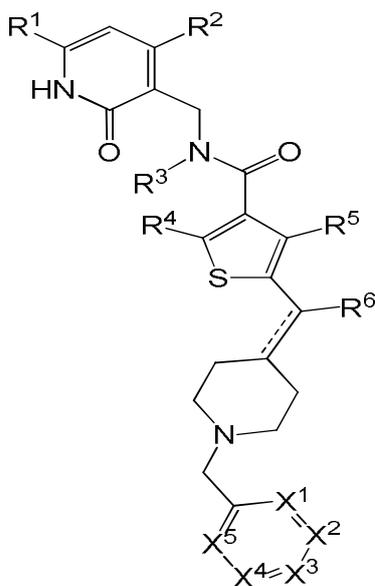
10 o R³ y R⁴ tomados conjuntamente representan -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-;

R⁵ es hidrógeno, halógeno o alquilo (C₁-C₃);

R⁶ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); y

15 R⁷ es un anillo saturado o insaturado de 6 miembros que contiene opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquilo (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquilo (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄).

20 2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, representado por la Fórmula (II):



(II)

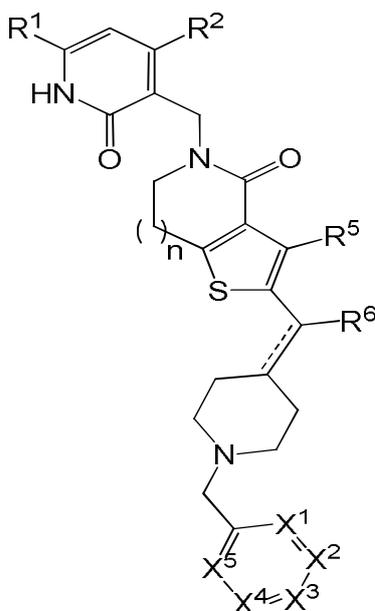
en la que:

==== representa un enlace sencillo o doble;

5 X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N, CH o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ sean CH;

10 cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, representado por la Fórmula (III):



(III)

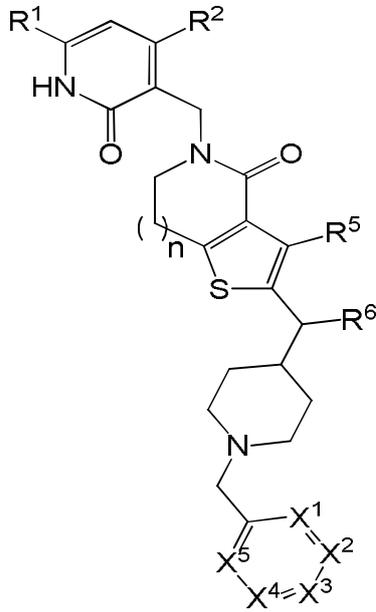
15 en la que:

==== representa un enlace sencillo o doble;

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴, y X⁵ sean CH;

n es 1 o 2
y R⁸ es como se define en la reivindicación 2.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, representado por la Fórmula (IV):



5

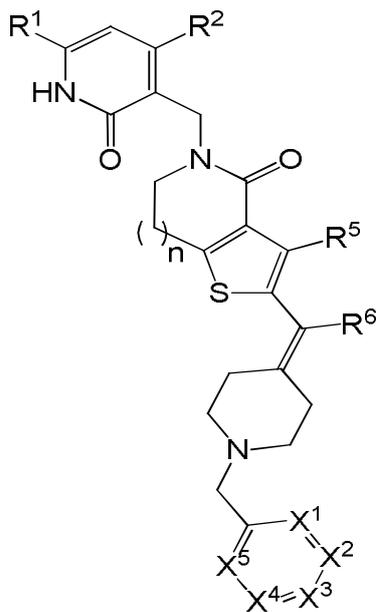
(IV)

en la que:

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N, CH, o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ sea CH;
R⁸ es como se define en la reivindicación 2 y
n es 1 o 2.

10

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, representado por la Fórmula (V):



15

(V)

en la que:

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N, CH o CR⁸, con la condición de que al menos dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son CH;
R⁸ es como se define en la reivindicación 2 y n es 1 o 2.

5 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), ciano, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CONalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₄), -Nalquil (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), hidroxialcoxi (C₂-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-.

10 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R⁷ es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄).

15 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en la que X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N, CH o CR⁸, con la condición de que no más de uno de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ es N y al menos tres de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son CH.

9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2-5 en la que cada R⁸ se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo y alcoxi (C₁-C₄).

20 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que R⁸ es hidrógeno, metilo o etilo.

11. El compuesto según la reivindicación 1 que es:

(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
25 (R)-2-(1-(1-bencilpiperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)propil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
30 (R)-2-(1-(1-(5-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)propil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-5-(1-(1-(2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-iliden)propil)-4-metiltiofeno-3-carboxamida;
(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
35 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-(2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-2-(1-(1-(5-cloropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
40 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-2-(1-(1-bencilpiperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-(2-metoxipiridin-4-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
45 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-(1-(1-(6-metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)etil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
(R)-2-(1-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)etil)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona o
50 (R)-5-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-metil-2-(1-(1-(1-metilciclohexil)metil)piperidin-4-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-c]azepin-4-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.

14. Un compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 5 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, gástrico, vejiga, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, ovárico, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes y tiroides.