

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 400**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017 PCT/EP2017/053614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.08.2017 WO17140843**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017 E 17704791 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3416957**

54 Título: **Compuestos de 6-heterociclil-4-morfolin-4-ilpiridin-2-ona útiles para el tratamiento del cáncer y la diabetes**

30 Prioridad:

19.02.2016 EP 16156533

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2021

73 Titular/es:

**SPRINT BIOSCIENCE AB (100.0%)
Hälsövägen 7
141 57 Huddinge, SE**

72 Inventor/es:

**MARTINSSON, JESSICA;
ANDERSSON, MARTIN;
LINDSTRÖM, JOHAN;
FORSBLOM, RICKARD;
RAHM, FREDRIK;
GINMAN, TOBIAS y
VIKLUND, JENNY**

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 821 400 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 6-heterocicliil-4-morfolin-4-ilpiridin-2-ona útiles para el tratamiento del cáncer y la diabetes

5 Campo de la invención

La invención proporciona nuevos compuestos de 6-heterocicliil-4-morfolin-4-ilpiridin-2-ona de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, y tales compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades que incluyen el cáncer y la diabetes.

10

Antecedentes de la invención

Las enzimas que pertenecen a la familia de las fosfatidilinositida 3-quinasas (PI3K) son reguladores de varios eventos celulares importantes. La familia consiste en tres clases, I, II y III y, si bien el grupo de la Clase I ha sido un objetivo farmacológico interesante durante muchos años, las clases II y III se han explotado menos. El PI3K Clase III, proteína vacuolar clasificación 34 (Vps34, PIK3C3) forma un heterodímero con su subunidad reguladora p150 (Vps15) y este dímero participa en varios complejos que regulan eventos de tráfico vesicular tales como autofagia, endocitosis, exocitosis y micropinocitosis (Amaravadi y otros, Clin Cancer Res. 2011, 17:654-666; Carpentier y otros, 2013, Traffic). La enzima es responsable de la fosforilación del fosfatidilinositol (PI) a fosfatidilinositol (3)-fosfato (PI3P). La unión del ligando a los dominios PX y FYVE da como resultado el reclutamiento y la deslocalización de estas proteínas efectoras que conducen a la formación, elongación y movimiento vesicular (Backer y otros, J Biochem. 2008, 410:1-17).

La autofagia es un proceso catabólico donde los componentes celulares se direccionan a la degradación encerrándolos en vesículas de doble membrana, autofagosomas que se fusionan con los lisosomas que contienen proteasa. Este es un medio para que la célula maneje los orgánulos dañados y las proteínas mal plegadas y, de ese modo, mantenga la función celular. La vía también es una forma de recircular el contenido celular en nuevos bloques de construcción (Boya y otros, Nat Cell Biol 2013, 15:713-720). La autofagia es una respuesta celular a condiciones estresantes como privación de nutrientes, acidosis e hipoxia, pero también al tratamiento con fármacos. Por lo tanto, la inhibición de la autofagia es un medio para potenciar los fármacos contra el cáncer y resensibilizar los tumores resistentes a fármacos (Nagelkerke y otros, Semin Cancer Biol 2014, 31; 99-105). La mayoría de los tumores avanzados muestran una alta regulación positiva del flujo autofágico (Leone y otros, Trends in Endocrin Metab 2013, 24; 209-217). Un marcador establecido para estudiar el flujo autofágico es la detección de puntos autofágicos en la forma de proteína LC3 lipidada en el autofagosoma. La inhibición de Vps34 da como resultado la inhibición de la autofagia como se mide por la redistribución de LC3 en puntos (Dowdle y otros, Nat Cell Biol 2014, 16; 1069-79).

Como se describió recientemente, la ablación de la subunidad reguladora p150 conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina in vivo debido a una menor internalización del receptor de insulina (Nemazanyy, Nature Commun., 2015, 6:8283). Un modelo animal heterocigoto muerto con quinasa confirma este resultado con una mayor tolerancia a la glucosa y una mayor sensibilidad a la insulina (documento WO2013076501).

Varios estados de enfermedad podrían beneficiarse de la inhibición de Vps34, incluidos cáncer, enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares, diabetes e infecciones virales (revisado en Rubinsztein y otros, Nat Rev 2012, 11:709-730). Las formas de cáncer que se beneficiarían de la inhibición de Vps34 incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos y potentes inhibidores de Vps34.

Las descripciones anteriores que describen inhibidores de Vps34 en uso para afectar enfermedades incluyen los documentos WO2015150555; WO2015150557; WO2015108861; WO2015108881; WO2012085815; WO2012085244; WO2013190510; Farkas, J. Biol. Chem., 2011 286(45) 38904-12.

Descripción de la invención

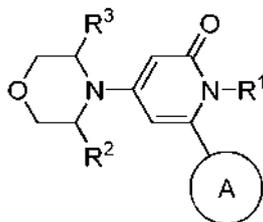
Un objeto de la invención es proporcionar inhibidores de Vps34 nuevos y potentes. Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de Vps34 nuevos y potentes que puedan usarse para tratar el cáncer y otras enfermedades tal como la diabetes.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I)

60

65

5



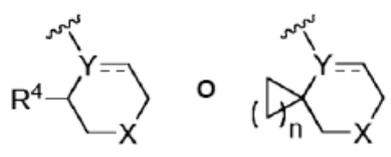
10

I

15 en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquiloC₁-C₃ y alquiloC₁-C₃;
A representa

20



25

en donde

30

X representa CH₂, S, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵, NCOR⁹, NCOCH₂R⁹, O, o un enlace;
Y representa N, CH o C;
n se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

35

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, COR⁶, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, heterocicliloC₃-C₆, cianoalquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁷;

40

R⁵ se selecciona de hidrógeno, fluoroalquiloC₁-C₃, alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃ y cicloalquiloC₃-C₆;
R⁶ se selecciona de alcoxiC₁-C₃, N-alquilaminoC₁-C₃, N,N-dialquilaminoC₁-C₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-azetidínulo;

45

R⁷ se selecciona de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, halógeno, N-alquilaminoC₁-C₃, N,N-dialquilaminoC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃ y alcoxiC₁-C₃;

50

R⁹ se selecciona de alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, cicloalquiloC₃-C₆, heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸;

R⁸ se selecciona de halógeno, haloalquiloC₁-C₃ y alquiloC₁-C₃; y sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

55

En una modalidad de este aspecto, R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, COR⁶, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, cianoalquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁷.

60

En una modalidad de este aspecto, Y es N.

En una modalidad de este aspecto, R¹ y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

65

En una modalidad de este aspecto, R² es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto, R¹ es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto, R³ es metilo.

En una modalidad de este aspecto, R³ es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto, R⁵ es alquiloC₁-C₃.

En una modalidad de este aspecto, R⁶ es N-alquilaminoC₁-C₃ o N,N-dialquilaminoC₁-C₃, tal como N,N-dialquilaminoC₁-C₃.

En una modalidad de este aspecto, R⁶ es dimetilamino.

En una modalidad de este aspecto, R⁷ se selecciona de halógeno, fluoroalquiloC₁-C₃, fluoroalcoxiC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, alquiloC₁-C₃, cicloalquiloC₃-C₆ y N,N-dialquilaminoC₁-C₃.

5 En una modalidad de este aspecto, R⁷ se selecciona de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, metilo, etilo, ciclopropilo y dimetilamino.

10 En una modalidad de este aspecto, R⁹ se selecciona de alcoxiC₁-C₃, heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸.

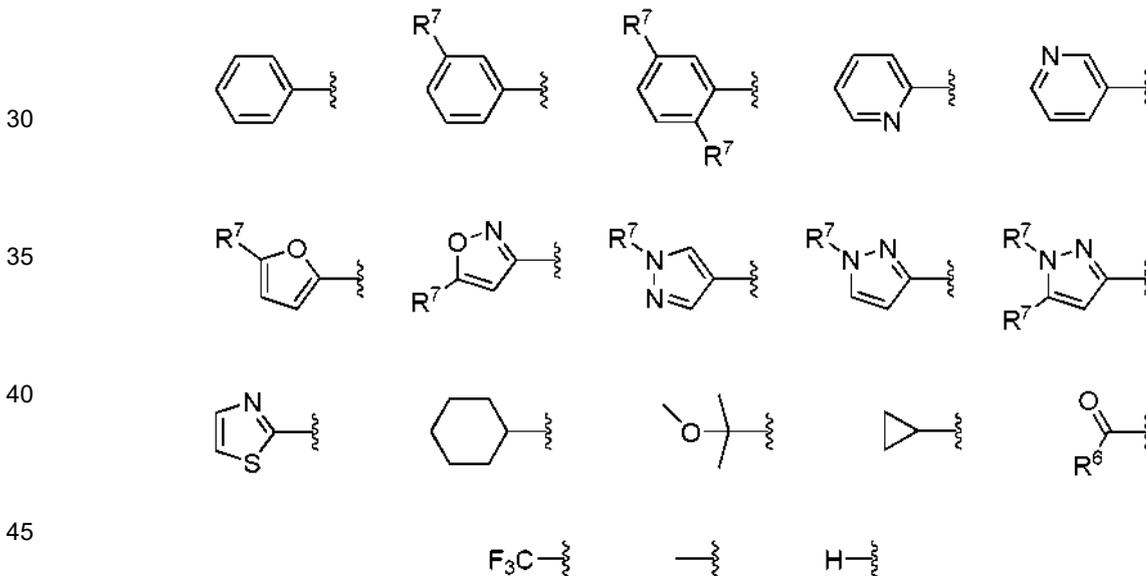
15 En una modalidad de este aspecto, R⁹ se selecciona de heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸.

En una modalidad de este aspecto, R⁹ se selecciona de tetrahidrofurilo, fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁸.

20 En una modalidad de este aspecto, R⁸ es halógeno.

En una modalidad de este aspecto, dicho heteroarilo monocíclico en R⁴ se selecciona de piridilo, furilo, isoxazolilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

25 En una modalidad de este aspecto, R⁴ se selecciona de



50 En una modalidad de este aspecto, R⁷ se selecciona de flúor, cloro, alcoxiC₁-C₃, fluoroalcoxiC₁-C₃, fluoroalquiloC₁-C₃, cicloalquiloC₃-C₆, N,N-dialquilaminoC₁-C₃.

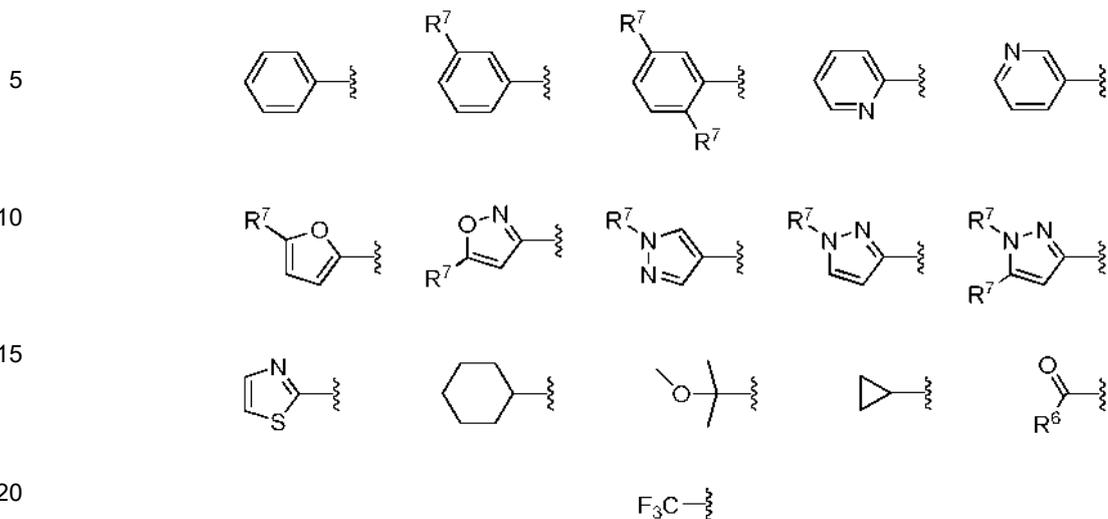
En una modalidad de este aspecto, R⁷ se selecciona de flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, ciclopropilo y N,N-dimetilamino.

55 En una modalidad de este aspecto, X representa un enlace.

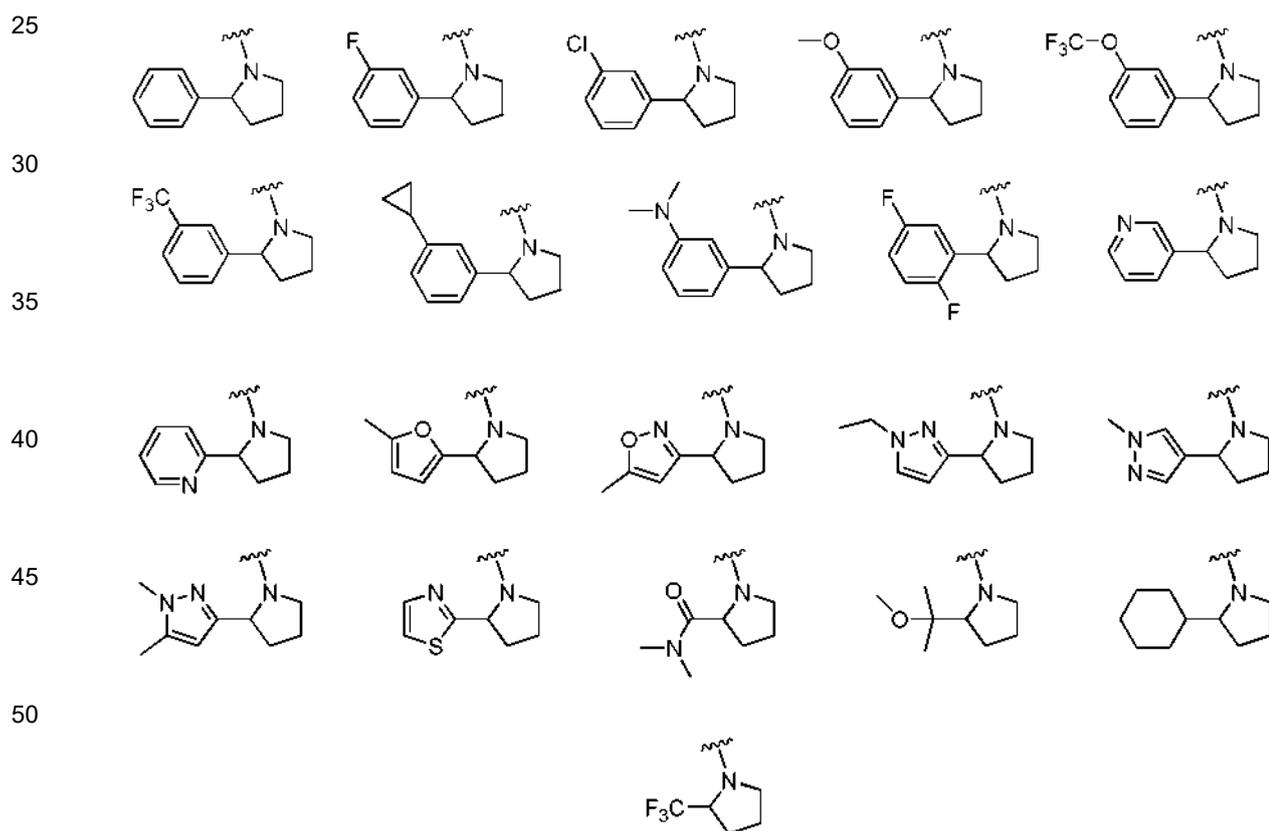
En una modalidad de este aspecto, R⁴ se selecciona de

60

65



En una modalidad de este aspecto, A representa:

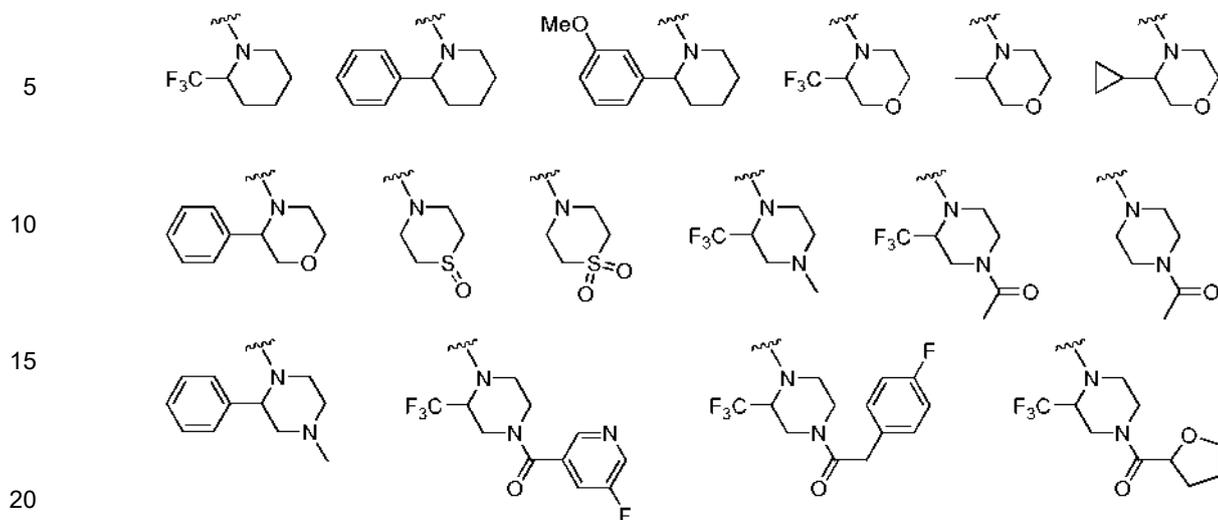


En una modalidad de este aspecto, X representa CH_2 , SO , SO_2 , NR^5 , NCOR^5 , NCOR^9 , NCOCH_2R^9 u O ; y R^5 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

En una modalidad de este aspecto, R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 .

En una modalidad de este aspecto, A representa:

65



- En una modalidad de este aspecto,
 X representa CH₂, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵, NCOR⁹, NCOCH₂R⁹, O, o un enlace;
 R⁴ se selecciona de hidrógeno, COR⁹, alquiloC₁₋₃, metoxialquiloC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₆, fluoroalquiloC₁₋₃, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁷;
 R⁵ es alquiloC₁₋₃;
 R⁶ es N,N-dialquilaminoC₁₋₃; y
 R⁷ se selecciona de flúor, cloro, alquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, fluoroalcoxiC₁₋₃, fluoroalquiloC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₆ y N,N-dialquilaminoC₁₋₃.

En una modalidad de este aspecto, Y es CH o C; X es O; y R⁴ es hidrógeno.

- En una modalidad de este aspecto, R¹ y R² son hidrógeno;
 R³ es metilo;
 X se selecciona de CH₂, O, NCOR⁵, NCOR⁹, NCOCH₂R⁹ y un enlace;
 Y es N;
 R⁴ es hidrógeno, fenilo o trifluorometilo;
 R⁵ es metilo;
 R⁷ es metoxi;
 R⁹ se selecciona de piridilo, fenilo; y
 R⁸ es flúor.
- En una modalidad de este aspecto, R¹ y R² son hidrógeno;
 R³ es metilo;
 X se selecciona de CH₂, O, NCOR⁵, NCOCH₂R⁹ y un enlace;
 Y es N;
 R⁴ es fenilo o trifluorometilo, dicho fenilo que está sustituido con uno o más R⁷; R⁵ es metilo;
 R⁷ es metoxi o halógeno, tal como metoxi o cloro;
 R⁹ es fenilo, dicho fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más R⁸; y
 R⁸ es halógeno, tal como flúor.

En una modalidad de este aspecto, R⁴ es trifluorometilo o fenilo, dicho fenilo que está meta-sustituido con metoxi o cloro.

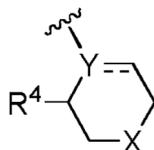
En una modalidad, los compuestos de acuerdo con la invención son potentes inhibidores de la autofagia en células HOS, como se muestra en el Ejemplo 51.

En una modalidad de este aspecto, R⁷ es metoxi o cloro; y R⁸ es flúor.

En una modalidad de este aspecto, A representa

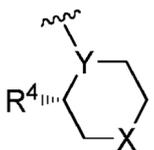
65

5



En una modalidad de este aspecto, A representa

10



15

Los compuestos de acuerdo con la invención que tiene la configuración del carbono en el que está situado R⁴, de acuerdo con esta modalidad, son inhibidores más potentes de Vps34 *in vitro*, como se muestra en el ejemplo 50 adjunto, ver la comparación de compuestos ejemplo 3 frente a 4 y 34 frente a 35.

20

En una modalidad de este aspecto, R¹ y R² son hidrógeno;

R³ es metilo;

X representa NCOR⁹ o NCOCH₂R⁹;

25

R⁴ es trifluorometilo o fenilo, dicho fenilo que está opcionalmente sustituido con metoxi o cloro;

R⁹ se selecciona de alquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₆, heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸; y R⁸ se selecciona de flúor, cloro, aloalquiloC₁₋₃ y alquiloC₁₋₃.

30

En una modalidad de este aspecto, R¹ y R² son hidrógeno;

R³ es metilo;

X representa NCOR⁹ o NCOCH₂R⁹;

R⁴ es trifluorometilo;

35

R⁹ se selecciona de alquiloC₁₋₃, alcoxiC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₆, oxazolilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, piridilo y fenilo, en donde dicho oxazolilo, dicho tetrahydrofurilo, dicho morfolinilo, dicho piridilo y dicho fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸; y R⁸ se selecciona de flúor, cloro, haloalquiloC₁₋₃ y alquiloC₁₋₃.

En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la invención admite varios R⁹ posibles ya que la conformación bioactiva de dicho compuesto, cuando se une a vps34, es tal que R⁹ se encuentra en el solvente, en lugar de dentro del bolsillo de unión.

40

En una modalidad de este aspecto,

X representa CH₂, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵, NCOR⁹, NCOCH₂R⁹ u O;

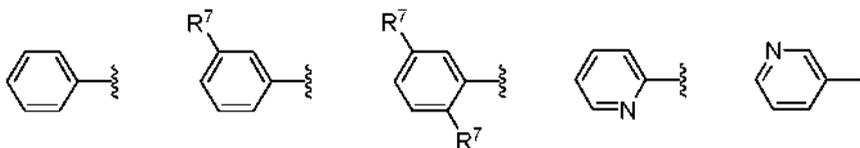
R¹ y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo;

45

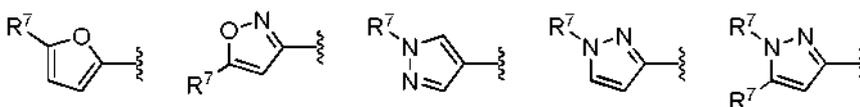
R² es hidrógeno;

R⁴ se selecciona de

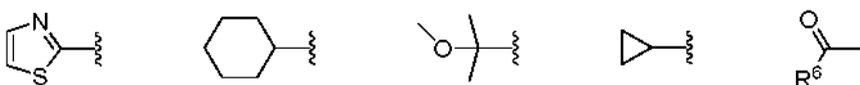
50



55



60



65



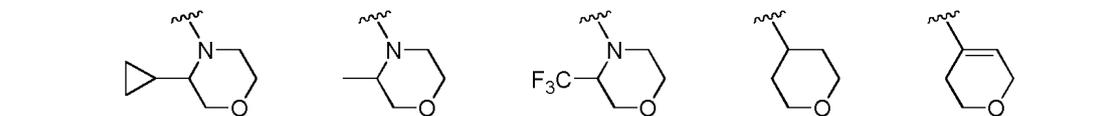
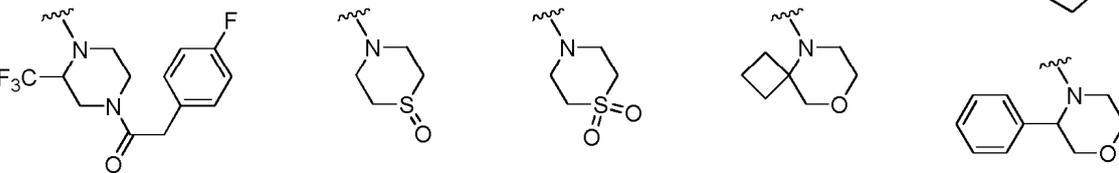
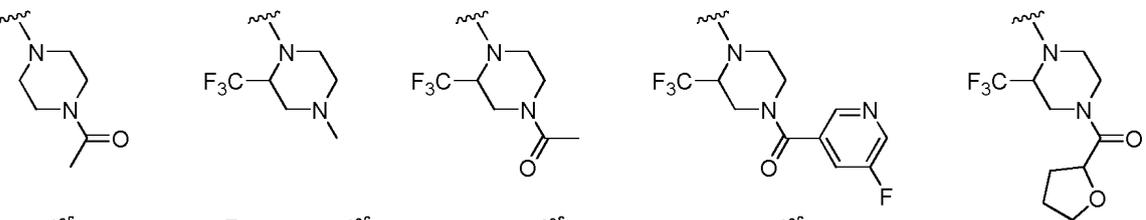
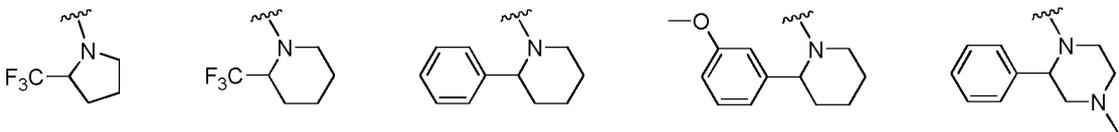
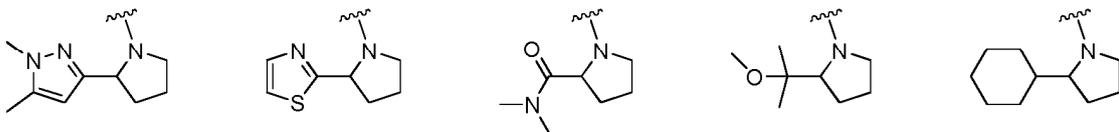
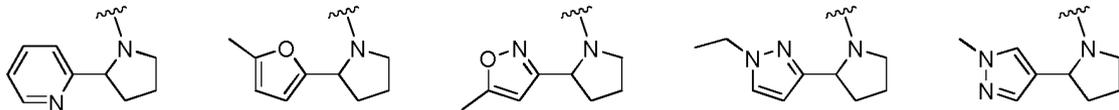
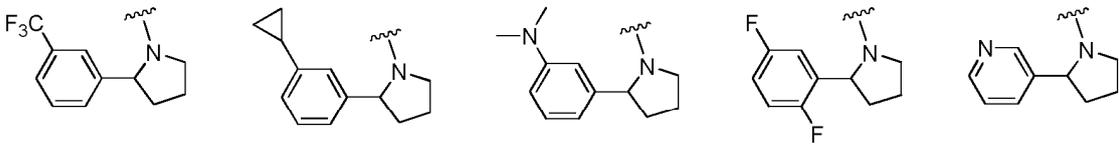
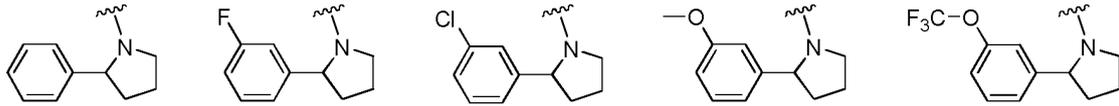
R⁵ es alquiloC₁-C₃;

R⁷ se selecciona de flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, ciclopropilo y N,N-dimetilamino;

R⁹ se selecciona de tetrahydrofurilo, fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos R⁸; y

R⁸ es halógeno.

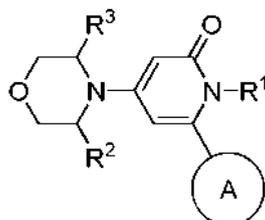
En una modalidad de este aspecto, R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo; y A representa



En una modalidad de este aspecto, dicho compuesto se selecciona de:

- 5 4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 1-metil-4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-2-ona;
 4-morfolino-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-morfolino-6-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-piridin-2-ona;
 10 6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 N,N-dimetil-1-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]pirrolidin-2-carboxamida;
 6-[2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 15 6-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 20 6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 25 6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-[3-(dimetilamino)fenil]pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-fenilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 30 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-oxo-1,4-tiazinan-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 6-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 35 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 40 6-[2-(3-ciclopropilfenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 1-metil-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-2-ona;
 45 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(8-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il)-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-metoxifenil)-1-piperidil]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[4-acetil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[4-(5-fluoropiridin-3-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[4-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 50 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-metil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona; y
 sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

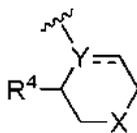
De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I)



en donde

- 5 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 ;
A representa

10



en donde

- 15 X representa CH_2 , S, SO, SO_2 , NR^5 , $NCOR^5$, $NCOR^9$, $NCOCH_2R^9$, O, o un enlace;
Y representa N, CH o C;
 R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, COR^6 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 ,
20 cicloalquilo C_3-C_6 , cianoalquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo y dicho heteroarilo
son mono o bicíclicos y están opcionalmente sustituidos con uno o más R^7 ;
 R^5 se selecciona de hidrógeno, fluoroalquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_6 ;
 R^6 se selecciona de alcoxi C_1-C_3 , N-alquilamino C_1-C_3 , N,N-dialquilamino C_1-C_3 , 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-
azetidínulo;
25 R^7 se selecciona de alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_3 alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, N-
alquilamino C_1-C_3 , N,N-dialquilamino C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ;
 R^9 se selecciona de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico,
en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno
o dos R^8 ;
30 R^8 se selecciona de halógeno, haloalquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 ; y sales, estereoisómeros y tautómeros
farmacéuticamente aceptables de estos.

En el anillo A, "-" denota ya sea un enlace simple o doble. Cuando Y en dicho anillo es C (carbono cuaternario con hibridación sp^2), el enlace es un enlace doble. Cuando Y en dicho anillo es N o CH, el enlace es un enlace simple.

- 35 En una modalidad de este aspecto, R^1 y R^2 son hidrógeno;
 R^3 es metilo;
X representa $NCOR^9$ o $NCOCH_2R^9$;
 R^4 es trifluorometilo;
30 R^9 se selecciona de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , oxazolilo, tetrahydrofurilo, morfolinilo, piridilo y fenilo,
en donde dicho oxazolilo, dicho tetrahydrofurilo, dicho morfolinilo, dicho piridilo y dicho fenilo están opcionalmente
sustituidos con uno o dos R^8 ; y R^8 se selecciona de flúor, cloro, haloalquilo C_1-C_3 y alquilo C_1-C_3 .

- 45 En una modalidad, un compuesto de acuerdo con la invención admite varios R^9 posibles ya que la conformación
bioactiva de dicho compuesto, cuando se une a vps34, es tal que R^9 se encuentra en el solvente, en lugar de dentro
del bolsillo de unión.

En una modalidad de este aspecto, R^9 se selecciona de metilo, metoxi, ciclobutilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-tetrahydrofurilo, 4-morfolinilo, 3-piridilo, 3-fluoro-5-piridilo.

- 50 En una modalidad de este aspecto, Y es N.

En una modalidad de este aspecto, R^1 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

En una modalidad de este aspecto, R^2 es hidrógeno.

55

En una modalidad de este aspecto, R^1 es hidrógeno.

En una modalidad de este aspecto, R^1 es metilo.

60

En una modalidad de este aspecto, R^3 es metilo.

En una modalidad de este aspecto, R^3 es hidrógeno.

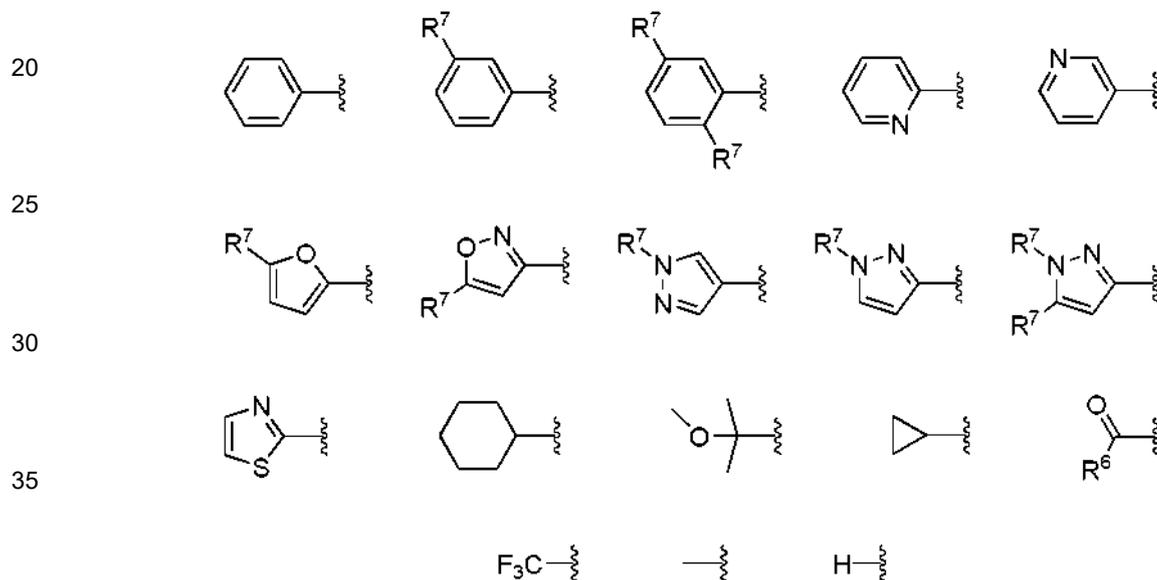
65

En una modalidad de este aspecto,
X representa CH₂, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵, O, o un enlace;

- 5 R⁴ se selecciona de hidrógeno, COR⁶, alquiloC₁₋₃, metoxialquiloC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₆, fluoroalquiloC₁₋₃, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁷;
R⁵ es alquiloC₁₋₃;
R⁶ es N,N-dialquilaminoC₁₋₃; y
10 R⁷ se selecciona de flúor, cloro, alcoxiC₁₋₃, fluoroalcoxiC₁₋₃, fluoroalquiloC₁₋₃, cicloalquiloC₃₋₆, N,N-dialquilaminoC₁₋₃.

En una modalidad de este aspecto, dicho heteroarilo monocíclico en R⁴ se selecciona de piridilo, furilo, isoxazolilo, pirazolilo y tiazolilo.

En una modalidad de este aspecto, R⁴ se selecciona de



en donde

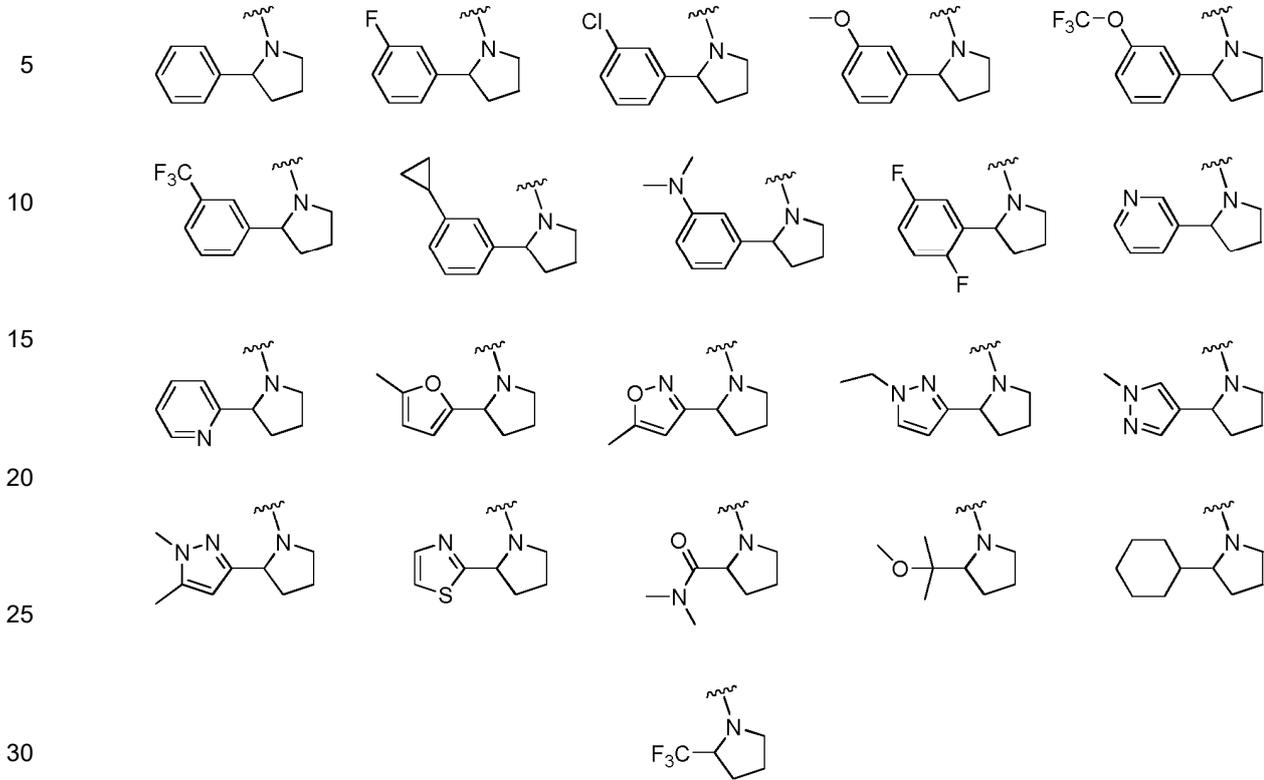
- R⁶ es dimetilamino; y
R⁷ se selecciona de flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, metoxi, metilo, etilo, ciclopropilo y dimetilamino.

En una modalidad de este aspecto, X representa un enlace.

En una modalidad de este aspecto, A representa:

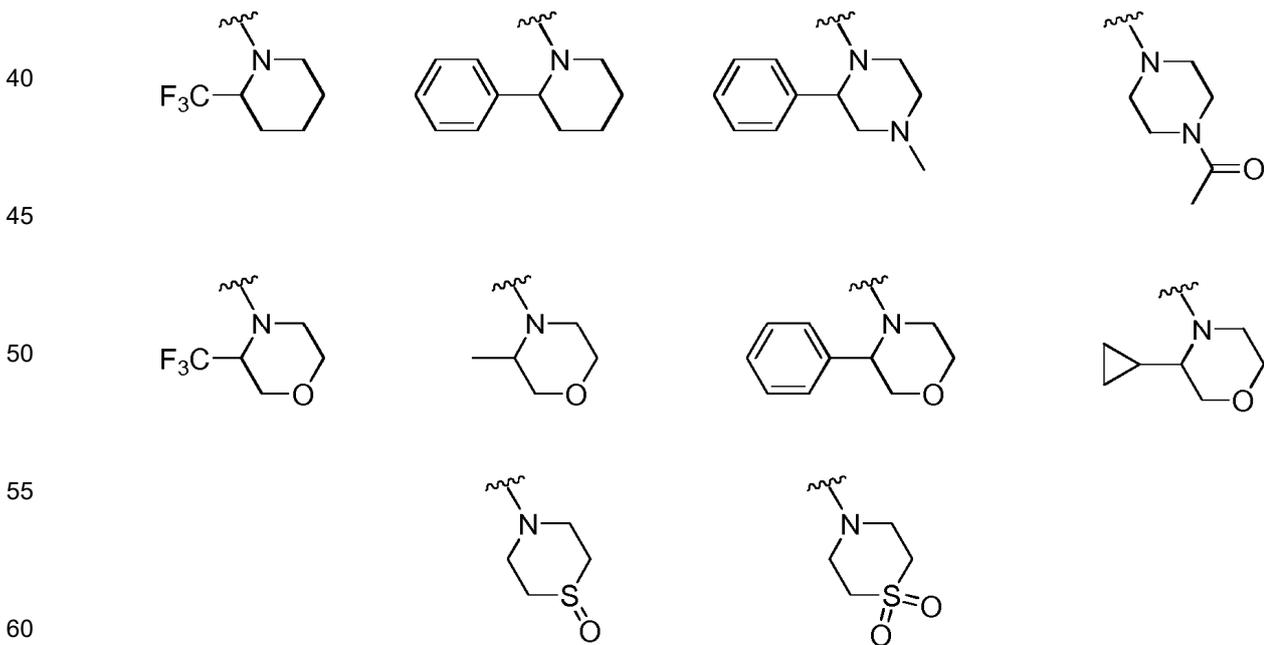
50
55
60
65

ES 2 821 400 T3



En una modalidad de este aspecto, X representa CH₂, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵ u O; y R⁵ es alquilo_{C1-C3}.

35 En una modalidad de este aspecto, A representa:



En una modalidad de este aspecto, Y es CH o C; X es O; y R⁴ es hidrógeno.

65 En una modalidad de este aspecto R¹ y R² son hidrógeno;

R³ es metilo;

X se selecciona de CH₂, O y un enlace;

Y es N;

R⁴ es fenilo o trifluorometilo; y

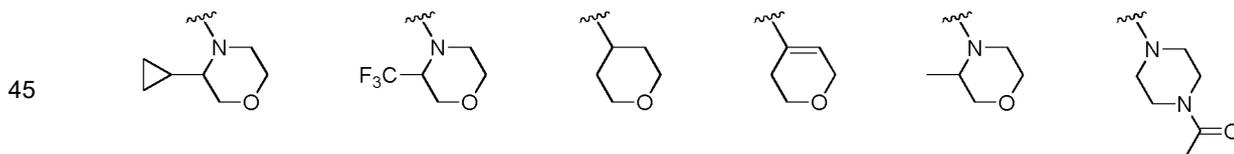
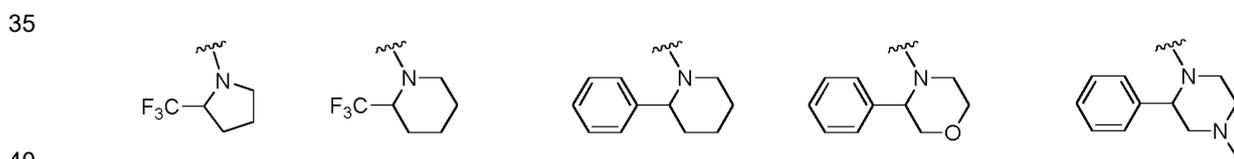
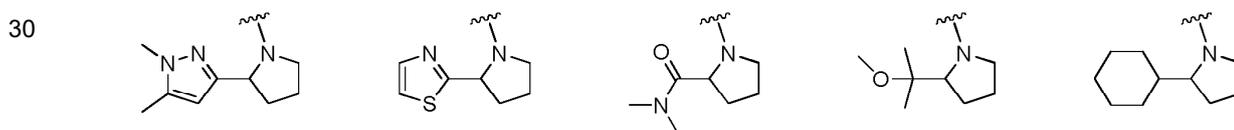
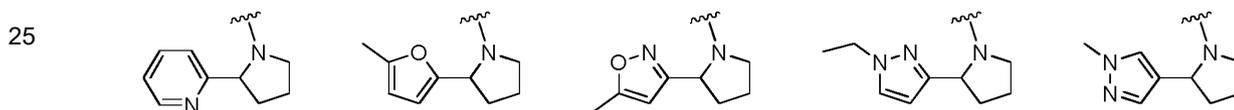
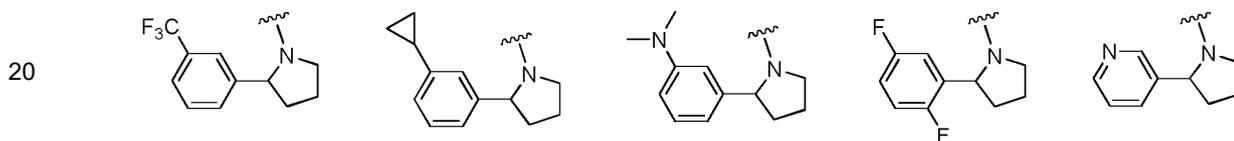
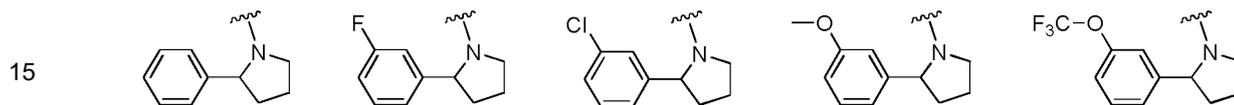
5 R⁷ se selecciona de metoxi, trifluorometilo, cloro y ciclopropilo.

En una modalidad de este aspecto,

R¹ y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo;

R² es hidrógeno; y

10 A representa



55 En una modalidad de este aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de:

4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;

1-metil-4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-2-ona;

60 4-morfolino-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;

4-morfolino-6-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;

6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;

4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-piridin-2-ona;

6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;

4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;

65 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;

N,N-dimetil-1-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]pirrolidin-2-carboxamida;

6-[2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 5 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 10 6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-[3-(dimetilamino)fenil]pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 15 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-fenilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-oxo-1,4-tiazinan-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 6-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 20 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 25 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-ciclopropilfenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 30 6-[2-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 1-metil-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-piperidil] piridin-2-ona; y
 sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

35 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

40 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para su uso en el tratamiento del cáncer. Típicamente, dicho cáncer se selecciona de cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para su uso en el tratamiento de la diabetes. Típicamente, dicha diabetes es la diabetes tipo II.

45 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares e infecciones virales.

50 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer. Típicamente dicho cáncer se selecciona de cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón.

En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes. Típicamente, dicha diabetes es la diabetes tipo II.

55 En un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, trastornos cardiovasculares e infecciones virales.

60 En la presente descripción se describe un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesite. Típicamente, dicho cáncer se selecciona de cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, cáncer de páncreas, leucemia, melanoma y cáncer de pulmón.

65 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho tratamiento del cáncer comprende además radioterapia.

En la presente descripción se describe un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a un paciente que lo necesita, junto con radioterapia.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia y/o intervención quirúrgica. Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- 10 (1) producir una mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
 (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con las quimioterapias de agente único y ciertas otras terapias combinadas,
 15 (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,
 (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,
 (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,
 20 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o
 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos donde otras combinaciones de agentes cancerosos producen efectos antagonistas.

25 En la presente descripción se describe un método para tratar la diabetes, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesita. Típicamente, dicha diabetes es la diabetes tipo II.

30 En la presente descripción se describe un método para tratar una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, trastornos neurodegenerativos e infecciones virales, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesita.

35 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención y un diluyente, portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y otro agente anticancerígeno seleccionado de agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de camptotecina anticancerígenos, agentes anticancerosos de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de tirosina quinasa, hormonas, antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones y modificadores de la respuesta biológica. Como se usa en la presente descripción, el término "alquiloC₁-C₆" significa grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquiloC₁-C₆ incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 4-metil-butilo, n-hexilo, 2-etil-butilo. Entre los grupos alquiloC₁-C₆ no ramificados, los típicos son los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Entre los grupos alquilo ramificados, pueden mencionarse los grupos iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, 4-metil-butilo y 2-etil-butilo.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "alquiloC₁-C₃" significa grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquiloC₁-C₃ incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxiC₁-C₆" significa el grupo O-alquilo, donde "alquiloC₁-C₆" se usa como se describió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-hexoxi, 3-metil-butoxi.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxiC₁-C₃" significa el grupo O-alquilo, donde "alquiloC₁-C₃" se usa como se describió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxiC₁-C₃ incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y n-propoxi.

65 Como se usa en la presente descripción, el término "haloalquiloC₁-C₆" significa grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y con 1 a todos los hidrógenos sustituidos por un halógeno de diferente o del mismo tipo. Los ejemplos de grupos haloalquiloC₁-C₆ incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, n-propilo o iso-propilo sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno, n-butilo o iso-butilo sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno y grupos sec-butilo o t-butilo sustituidos con 1 a 9 átomos de halógeno.

Como se usa en la presente descripción, el término "haloalquiloC₁-C₃" significa grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los hidrógenos sustituidos por un halógeno de diferente o del mismo tipo. Los ejemplos de grupos haloalquiloC₁-C₃ incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y n-propilo o iso-propilo sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno.

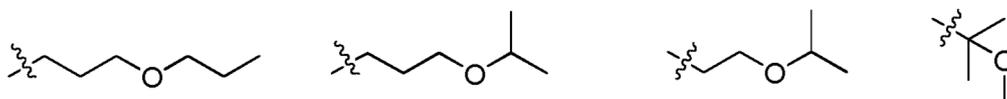
Como se usa en la presente descripción, el término "haloalcoxiC₁-C₃" significa tanto grupos alcoxi saturados de cadena lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de halógeno de diferente o del mismo tipo. Los ejemplos de grupos haloalcoxiC₁-C₃ incluyen metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, y n-propoxi o iso-propoxi sustituido con 1 a 7 átomos de halógeno.

Como se usa en la presente descripción, el término "fluoroalquiloC₁-C₃" significa grupos hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquiloC₁-C₃ incluyen metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor y n-propilo o iso-propilo sustituido con 1 a 7 átomos de flúor.

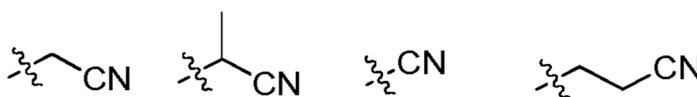
Como se usa en la presente descripción, el término "fluoroalcoxiC₁-C₃" significa grupos alcoxi saturados tanto de cadena lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono y con 1 a todos los átomos de hidrógeno sustituidos por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalcoxiC₁-C₃ incluyen metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, etoxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, y n-propoxi o iso-propoxi sustituido con 1 a 7 átomos de flúor.

Como se usa en la presente descripción, el término "cicloalquiloC₃-C₆" significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico, con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquiloC₃-C₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃" significa un grupo hidrocarburo saturado tanto de cadena lineal como ramificada, con 1 a 3 átomos de carbono, sustituido con un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃ se muestran más adelante.



Como se usa en la presente descripción, el término "cianoalquiloC₁-C₃" significa un derivado de ciano (CN) de cadena tanto lineal como ramificada, con uno a tres átomos de carbono que incluyen el átomo de carbono que es parte del grupo ciano. Los ejemplos de grupos cianoalquiloC₁-C₃ se muestran más adelante.



Como se usa en la presente descripción, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente descripción, el término "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Puede unirse un grupo naftilo a través de la posición 1 o la 2. En un arilo bicíclico, uno de los anillos puede estar parcialmente saturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen indanilo y tetrahidronaftilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "arilo monocíclico" significa un grupo carbocíclico aromático monocíclico. Los ejemplos de grupos arilo monocíclicos incluyen fenilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico o bicíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono está/están reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En un arilo bicíclico, uno de los anillos puede estar parcialmente saturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen indolinilo, dihidrobenzofuranilo y 1,3-benzodioxolilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo monocíclico" significa un grupo aromático monocíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono está/están reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, y pirimidinilo.

- 5 Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofurilo, indolilo, indazolilo, benzotiazolilo, piridopirimidinilo, e isoquinolinilo.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "heterocíclico" significa un grupo cíclico de átomos de carbono en donde de uno a tres de los átomos de carbono está/están reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y dioxanilo.

15 Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (I), los compuestos pueden formar sales que están dentro del alcance de la presente invención. Las sales de compuestos de fórmula (I), que son adecuadas para su uso en medicina, son aquellas en donde un contraión es farmacéuticamente aceptable.

20 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilo(C₁-C₄) o arilo sulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, con halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácido
25 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámico, lisina y arginina.

30 Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, por ejemplo, las de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo, dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trí alquilamina inferior, por ejemplo etilo, tercbutilo, dietilo, diisopropilo, trietilo, tributilo o dimetilpropilamina, o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además,
35 pueden formarse las sales internas correspondientes.

40 Los compuestos de la invención pueden usarse en la profilaxis y/o el tratamiento como tales, o en forma de composición farmacéutica. Si bien es posible que el ingrediente activo se administre solo, también es posible que esté presente en una composición farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente, excipiente y/o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una composición farmacéutica como se describe a continuación.

45 Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como conocido en la
50 técnica. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tal como goma arábica, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los desintegrantes incluyen sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los compuestos de fórmula (I) también pueden suministrarse a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Las tabletas moldeadas, las
55 tabletas comprimidas o las tabletas liofilizadas son formas ilustrativas que pueden usarse. Las composiciones ilustrativas incluyen aquellas que formulan el(los) presente(s) compuesto(s) con diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en tales composiciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Tales composiciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas tales como hidroxipropilcelulosa (HPC),
60 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Para la
65 administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier portador inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares.

- 5 Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sello, píldoras o tabletas que contienen cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo, como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.
- 10 Una tableta puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida continua tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en ellas. Los presentes compuestos, por ejemplo, pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede lograrse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también pueden administrarse por vía liposomal.
- 15 Las composiciones de dosificación unitaria típicas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se ha mencionado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.
- 20 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.
- 25 Las composiciones pueden presentarse en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Los métodos pueden incluir la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. Las composiciones pueden prepararse al asociar uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto en la composición deseada.
- 30 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina (cefalina), fosfatidilserina, fosfatidilinositol, difosfatidilglicerol (cardiolipina) o fosfatidilcolina (lecitolipina).
- 35 Las composiciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, 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 pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Los ejemplos de composiciones para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmente aceptables y no tóxicos adecuados, tales como polietilenglicol, etanol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluidos mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido ácido oleico o Cremaphor.
- 40 Los ejemplos de composiciones para administración nasal, en aerosol o por inhalación incluyen soluciones en solución salina, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes como los conocidos en la técnica.
- 45 Las composiciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los portadores habituales tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicol. Tales portadores son típicamente sólidos a temperaturas habituales, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- 50 Las composiciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y
- 55
- 60
- 65

pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia. Las composiciones ilustrativas para la administración tópica incluyen un portador tópico como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Esta composición farmacéutica incluye la administración de una única composición de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como también la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia composición de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como una cápsula o tableta, o cada agente puede administrarse en composiciones con dosificaciones separadas.

15 Cuando se usan composiciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, al mismo tiempo) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

20 La cantidad de ingrediente activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o enfermedad particular que se trata, así como también su gravedad. Un médico, veterinario o clínico habitualmente experto puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

25 Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y con la máxima preferencia de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de tabletas u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante rutas transdérmicas, mediante el uso de esas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrado en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Ejemplos

45 A continuación, sigue una serie de ejemplos no limitantes de la invención. La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en esta sección.

	Abreviaturas	Significado
50	Amphos anh. ac. BuLi	(4-(N,N-dimetilamino)fenil)di-terc-butilfosfina anhidro acuoso butil litio
55	DCM DIPEA DMAc DMF	diclorometano N,N-Diisopropiletilamina N,N-dimetil acetamida N,N-dimetil formamida
60	DMSO TDT EtOAc EtOH	dimetilsulfóxido Ditiotreitol acetato de etilo etanol
65	h HPLC KOTBu	hora(s) cromatografía líquida de alta presión (o de rendimiento) terc-butóxido de potasio

Continuación

5	Abreviaturas	Significado
	LCMS	espectrometría de masas de cromatografía líquida
	LiOtBu	Terc-butóxido de litio
	MeCN	acetonitrilo
10	2-MeTHF	2-metil tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
	min.	minuto(s)
	NMR	resonancia magnética nuclear
15	PEPPSI™-iPr	Dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)
	Pd2(dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
20	quant.	cuantitativo
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	tetrahidrofurano
	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

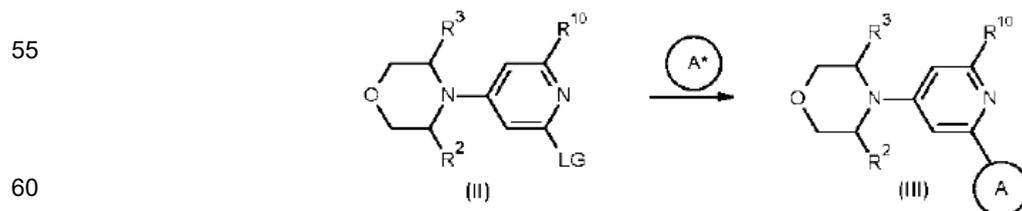
30 Preparación de compuestos

Los esquemas 1 y 2 descritos a continuación ilustran rutas sintéticas generales para compuestos de fórmula (I) de la invención, pero no se pretende que sean limitantes. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. A lo largo de la siguiente descripción de tales procesos se entiende que, cuando sea apropiado, se añadirán grupos protectores adecuados y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos y productos intermedios de una manera que será fácilmente entendida por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores así como también los ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis de T.W. Greene, P.G.M Wutz, 4a edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006. Debe entenderse que pueden usarse alternativamente microondas para calentar mezclas de reacción.

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son, a menos que se especifique lo contrario, como se define en la fórmula (I).

(i) Formación del compuesto correspondiente de fórmula (III)

45 Puede obtenerse un compuesto de fórmula (III) (Esquema 1) a partir de, por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en donde LG representa un grupo saliente tal como halógeno (tal como cloro, bromo o yodo), o un alquil-, aril- o haloalquil-sulfonato (tal como triflato), y haciendo reaccionar dicho compuesto (II) con una pareja de acoplamiento apropiada A*, que representa ya sea una amina cíclica apropiada como base libre o una sal (tal como HCl o TFA o acético ácido), o un ácido borónico o derivado de ácido borónico apropiado, bajo la influencia de un catalizador de metal de transición como se describe en, por ejemplo, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2a edición, completamente revisada y ampliada por A. de Meijere y F. Diederich, Wiley VCH, 2004.

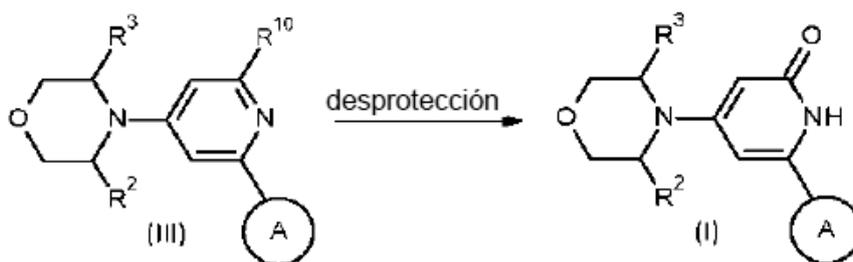


Esquema 1

65

La reacción puede llevarse a cabo mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (II), con una pareja de acoplamiento apropiada A*. La reacción puede llevarse a cabo mediante el uso de un catalizador metálico adecuado, tal como un catalizador de paladio, tal como dicloruro de di-*terc*-butilfosfinoferroceno paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de difenilfosfinoferroceno paladio, acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenoacetona) paladio (0). Opcionalmente se emplea un ligando adecuado tal como trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina o 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo. Puede usarse una base adecuada, tal como una alquilamina, tal como trietilamina, o un carbonato o hidróxido o fosfato de metal alcalino o alcalinotérreo tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio, o fosfato de potasio en la reacción. Dicha reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura entre +20 °C y +160 °C, en un solvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, acetonitrilo, agua, etanol, *N,N*-dimetilacetamida o *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos. Si se usa un compuesto (II) enantioméricamente puro o enriquecido en esta reacción, se obtiene un compuesto (III) enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido.

(ii) formación de un compuesto correspondiente de fórmula (I)



Esquema 2

Puede obtenerse un compuesto de fórmula (I) (Esquema 2) a partir de, por ejemplo, un compuesto de fórmula (III), en donde R¹⁰ puede ser F, OCH₃, OC(CH₃)₃ o OSiR'R''R''' (en donde R', R'' y R''' son independientemente arilo (tal como fenilo) o alquilo (tal como metilo o *terc*-butilo)). Si R¹⁰ es F, la conversión a (I) puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante hidrólisis ácida con el uso de HCl acuoso. Si R¹⁰ es OCH₃, la conversión a (I) puede llevarse a cabo mediante reacción con, por ejemplo, TMSI en un solvente adecuado tal como cloroformo o mediante reacción con HBr en un solvente adecuado tal como ácido acético o mediante reacción con BBr₃ en un solvente adecuado tal como diclorometano. Si R¹⁰ es OC(CH₃)₃, la conversión a (I) puede llevarse a cabo por reacción con, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un solvente adecuado tal como diclorometano. Si R¹⁰ es OSiR'R''R''' la conversión a (I) puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante HCl en un solvente adecuado tal como metanol o con el uso de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Si se usa un compuesto (III) enantioméricamente puro o enriquecido en esta reacción, se obtiene un compuesto (I) enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido.

Los compuestos de fórmula (II), (III) y la pareja de acoplamiento A* son compuestos comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica. Un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) puede separarse en sus enantiómeros mediante procesos estándar conocidos en la técnica mediante, por ejemplo, cromatografía en una fase estacionaria quiral.

Métodos generales

Todos los solventes usados fueron de calidad analítica y los solventes anhidros comercialmente disponibles se usaron habitualmente para las reacciones. Los materiales de partida estaban disponibles en fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Temperatura ambiente se refiere a +20-25 °C. Las composiciones de mezclas de solventes se dan como porcentajes en volumen o relaciones en volumen.

El calentamiento por microondas se realizó en una cavidad de microondas Biotage Initiator que produce una irradiación continua a 2,45 GHz. Se entiende que pueden usarse microondas para calentar mezclas de reacción.

La cromatografía de fase lineal se realizó manualmente en Merck Silica gel 60 (0,040-0,063 mm), o automáticamente con el uso de un sistema ISCO Combiflash® Companion™ que usa columnas ultrarrápidas de fase normal SiliaSep™ con el uso del sistema solvente indicado.

Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro de NMR de 400 MHz (o campo mayor) equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Los espectros de NMR se adquirieron en CDCl₃, DMSO-*d*₆ o CD₃OD. Los desplazamientos químicos se dan en ppm de campo más bajo y más alto desde el TMS (0,00 ppm). Se usaron las siguientes señales de

referencia: la señal de solvente residual de DMSO- d_5 δ 2,5 o la señal de solvente residual de CHCl_3 δ 7,26 o la señal de solvente residual de CD_2HOD 3,31. Las multiplicidades de resonancia se denominan s, d, t, q, m y br para singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete y ancho, respectivamente.

5 Se realizó cromatografía líquida de alta presión (rendimiento) (HPLC) en una columna de fase inversa. Un gradiente lineal se aplicó mediante el uso, por ejemplo, de la fase móvil A (NH_3 acuoso al 0,1 % o ácido acético acuoso al 0,1 % o ácido fórmico acuoso al 0,1 %) y B (acetonitrilo o metanol). Los análisis de Espectrometría de masas (MS) se realizaron en modo de iones positivos mediante el uso de ionización por electropulverización (ES+).

10 La cromatografía preparativa se realizó en un Gilson-PREP GX271 o GX281 con Trilution Ic como programa informático en una columna de fase inversa. Un gradiente lineal se aplicó mediante el uso, por ejemplo, de la fase móvil A (NH_3 acuoso al 0,1 % o ácido acético acuoso al 0,1 % o ácido fórmico acuoso al 0,1 %) y B (acetonitrilo o metanol).

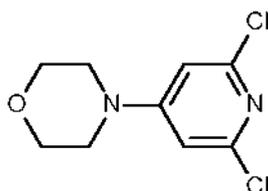
15 La cromatografía quiral preparativa para la separación de enantiómeros se realizó en un Thar SFC mediante el uso de cromatografía de fluidos supercríticos en una fase estacionaria quiral. Se aplicó un gradiente lineal mediante el uso de la fase móvil A (dióxido de carbono) y B (acetonitrilo o metanol o etanol o 2-propanol o cualquier mezcla de estos). Pueden usarse aditivos (tales como dietilamina o isopropilamina o amoníaco o ácido fórmico o TFA).

20 Los compuestos se nombraron mediante el uso de Accelrys Draw 4.1 SP1.

Ejemplo intermedio 1

4-(2,6-dicloro-4-piridil)morfolina

25



30

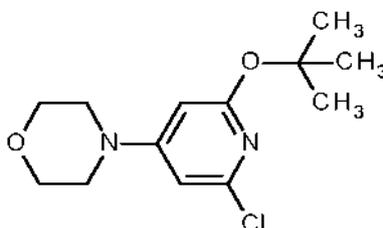
35 Se recogieron 2,6-dicloro-4-yodo-piridina (6 g, 21,91 mmol), morfolina (2 ml, 23,12 mmol), PPh_3 (350 mg, 1,33 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 mg, 0,67 mmol) y K_3PO_4 recién triturado (13 g, 61,24 mmol) en DMF (40 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente mientras se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se bajó a un baño de aceite precalentado y se agitó a 100 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua (150 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 10-60 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (2,53 g, 49 %). MS ES+ m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

Ejemplo intermedio 2

45 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)morfolina

50



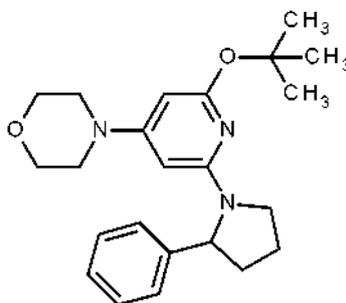
55

60 Se recogieron 4-(2,6-dicloro-4-piridil)morfolina (3,2 g, 13,73 mmol), KOtBu (3,85 g, 34,32 mmol) y tamices moleculares de 4Å (~ 10 perlas, 4-8 mesh) en Tolueno anh. (50 ml) y se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), salmuera (40 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 0-40 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 91 %). MS ES+ m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60

65 Ejemplo intermedio 3

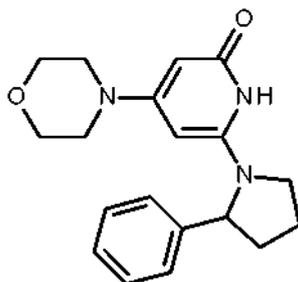
4-[2-terc-butoxi-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-4-piridil]morfolina



Se recogieron 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)morfolina (3,55 g, 13,11 mmol), 2-fenilpirrolidina (2,8 g, 19,02 mmol), PEPPSI™-iPr (460 mg, 0,68 mmol) y KOtBu (2,5 g, 22,28 mmol) en 1,4-dioxano anh. (50 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente se añadieron salmuera (25 ml), agua (15 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 0-50 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (5 g, 99 %). MS ES+ *m/z* 382 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

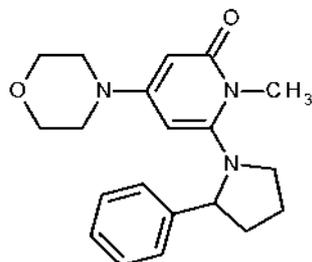
4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona



Se disolvió 4-[2-terc-butoxi-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-4-piridil]morfolina (5 g, 13,11 mmol) en DCM (40 ml) y TFA (2,92 ml, 39,32 mmol) se añadió lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más TFA (2 ml, 26,92 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente NH₄OH al 28 % (30 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml), EtOAc (2 x 5 ml) y se secó. El sólido se suspendió en EtOAc:heptano (1:1, 30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc:heptano (1:1, 2 x 10 ml), después se suspendió en pentano (10 ml), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 54 %). ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (t, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 5,07 - 4,98 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,67 - 3,55 (m, 4H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 3,01 - 2,95 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 1H). MS ES+ *m/z* 326 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

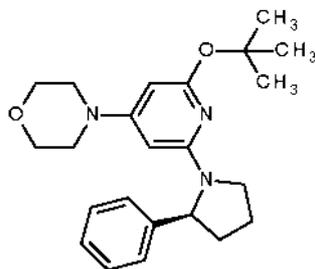
1-metil-4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-2-ona



Se recogieron 4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona (75 mg, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en MeCN (1 ml). Se añadió yodometano (0,02 ml, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió DMAc (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MeOH (1 ml) y yodometano (0,05 ml, 0,8 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 6 %). MS ES+ m/z 340 $[M+H]^+$.

Ejemplo intermedio 4

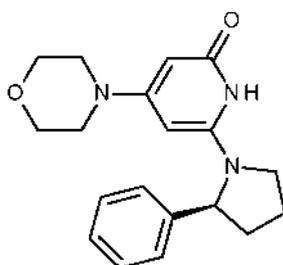
4-[2-terc-butoxi-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-4-piridil]morfolina



Se recogieron 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)morfolina (120 mg, 0,44 mmol), (2S)-2-fenilpirrolidina (98 mg, 0,66 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,02 mmol), XantPhos (25 mg, 0,04 mmol) y KOtBu (150 mg, 1,33 mmol) en tolueno (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante el fin de semana. Se añadieron más $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,02 mmol), XantPhos (25 mg, 0,04 mmol) y KOtBu (150 mg, 1,33 mmol) y se continuó agitando a 100 °C durante la noche. Se añadieron más $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,02 mmol), XantPhos (25 mg, 0,04 mmol) y KOtBu (150 mg, 1,33 mmol) y se continuó agitando a 100 °C durante 5 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (5 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se filtró, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc 0-40 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 44 %). MS ES+ m/z 382 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

4-morfolino-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona



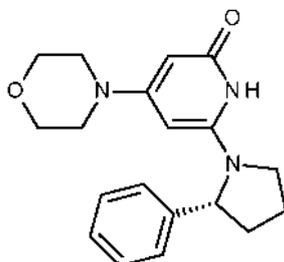
Se disolvió 4-[2-terc-butoxi-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-4-piridil]morfolina (75 mg, 0,2 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (73 ml, 0,98 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 36 %). 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,38 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,12 (m, 3 H), 5,08 - 4,94 (m, 2 H), 4,88 (s, 1 H), 3,78 - 3,68 (m, 1 H), 3,65 - 3,52 (m, 4 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,13 - 2,89 (m, 4 H), 2,38 - 2,27 (m, 1 H), 1,96 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,71 (m, 1 H). MS ES+ m/z 326 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

4-morfolino-6-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona

5

10



15

20

25

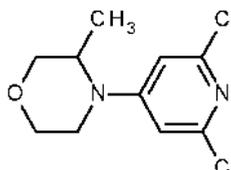
30

Se recogieron 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)morfolina (300 mg, 1,11 mmol), (2R)-2-fenilpirrolidina (245 mg, 1,66 mmol), Pd₂(dba)₃ (51 mg, 0,06 mmol), XPhos (53 mg, 0,11 mmol) y KOtBu (373 mg, 3,32 mmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 105 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (5 ml) y salmuera (10 ml). La mezcla se filtró, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 0-40 % en heptano. El material resultante se recogió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (0,31 ml, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió más TFA (0,31 ml, 4,19 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en EtOAc (5 ml) y HCl acuoso 2 M (2 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 19 %). ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (br s, 1 H), 7,34 - 7,27 (m, 2 H), 7,24 - 7,15 (m, 3 H), 5,04 - 4,96 (m, 2 H), 4,88 (br s, 1 H), 3,78 - 3,68 (m, 1 H), 3,63 - 3,53 (m, 4 H), 3,49 - 3,41 (m, 1 H), 3,07 - 3,00 (m, 2 H), 3,00 - 2,93 (m, 2 H), 2,38 - 2,26 (m, 1 H), 1,94 - 1,81 (m, 2 H), 1,78 (dd, 1 H). MS ES+ *m/z* 326 [M+H]⁺.

Ejemplo intermedio 5

4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina

35



40

45

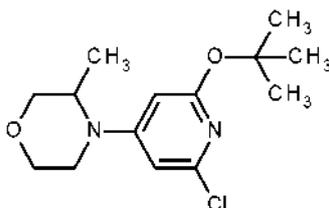
Se recogió 2,6-dicloro-4-yodo-piridina (1,5 g, 5,48 mmol), 3-metil-morfolina (0,61 ml, 6,02 mmol), PPh₃ (144 mg, 0,55 mmol), Pd(OAc)₂ (61 mg, 0,27 mmol) y K₃PO₄ recién triturado (3,49 g, 16,43 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 0-60 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 59 %). MS ES+ *m/z* 247 [M+H]⁺.

50

Ejemplo intermedio 6

4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina

55



60

65

Se recogieron 4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (2,2 g, 8,9 mmol), KOtBu (2,5 g, 22,26 mmol) y tamices moleculares de 4Å (perlas de -10, 4-8 mesh) en Tolueno anh. (40 ml) y se agitó a 90 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), salmuera (40 ml) y agua (20 ml). La capa

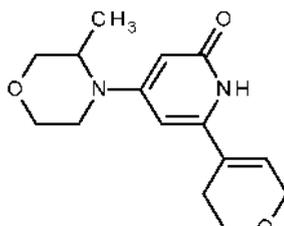
orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 0-40 % en heptano para proporcionar el compuesto del título (2,2 g, 87 %). MS ES+ *m/z* 285 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 5

6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona

10



15

Se disolvieron 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridin-3-metil-morfolina) (0,2 g, 0,7 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,18 g, 0,84 mmol), PdCl₂(amphos) (4,97 mg, 7,02 μmol) y K₂CO₃ (291,18 mg, 2,11 mmol) en 2-MeTHF (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron salmuera (5 ml), agua (4 ml) y EtOAc (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se recogió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (345,93 mg, 3,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (2 x 10 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido (80 mg, 41 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (br s, 1 H), 6,51 (br s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,32 (s, 1 H), 4,18 (br s, 2 H), 3,96 (br d, 1 H), 3,88 (br d, 1 H), 3,79 - 3,57 (m, 4 H), 3,49 - 3,33 (m, 2 H), 3,02 (td, 1 H), 2,37 (br s, 2 H), 1,08 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 277 [M+H]⁺.

20

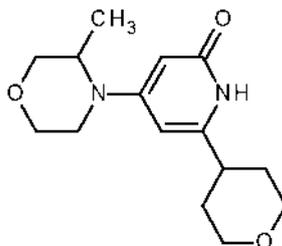
25

30

Ejemplo 6

4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-piridin-2-ona

35



40

45

Se disolvieron 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona (80 mg, 0,29 mmol), Pd al 10 % sobre carbono (120 mg, 1,16 mmol) y formiato de amonio (110 mg, 1,74 mmol) en MeOH (4 ml) en nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido (30 mg, 37 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6,05 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,06 - 3,94 (m, 4 H), 3,80 - 3,68 (m, 2 H), 3,61 - 3,42 (m, 4 H), 3,20 (td, 1 H), 2,76 - 2,66 (m, 1 H), 1,86 - 1,72 (m, 4 H), 1,26 - 1,18 (m, 3 H). MS ES+ *m/z* 279 [M+H]⁺.

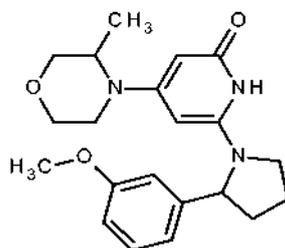
50

Ejemplo 7

6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona

55

60

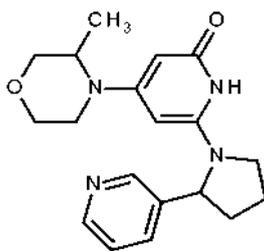


65

Se recogieron 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (200 mg, 0,7 mmol), 2-(3-metoxifenil)pirrolidina (150 mg, 0,84 mmol), PEPPSI™-iPr (24 mg, 0,04 mmol) y K₂OtBu (160 mg, 1,4 mmol) en 1,4-Dioxano anh. (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente se añadieron salmuera (5 ml), agua (4 ml) y EtOAc (5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió lentamente TFA (0,38 ml, 5,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 37 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (br s, 1 H), 7,23 (td, 1 H), 6,71 - 6,82 (m, 3 H), 4,90 - 5,02 (m, 1 H), 4,88 (br s, 1 H), 4,81 (br s, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 5 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 3,33 - 3,55 (m, 4 H), 3,18 (br d, 1 H), 3,09 (br d, 1 H), 2,81 - 2,93 (m, 1 H), 2,27 - 2,48 (m, 1 H), 1,83 - 1,95 (m, 2 H), 1,79 (br dd, 1 H), 1,05 (d, 1 H), 0,77 (br d, 2 H). MS ES+ *m/z* 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

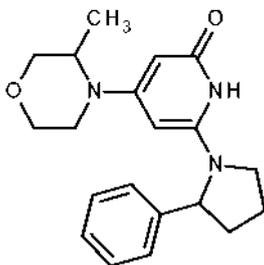
4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 7, a partir de 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (200 mg, 0,7 mmol) y 3-pirrolidin-2-ilpiridina (120 mg, 0,84 mmol) para proporcionar el producto (80 mg, 34 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (br s, 1 H), 8,40 - 8,49 (m, 2 H), 7,57 (t, 1 H), 7,33 (dt, 1 H), 5,10 (br d, 1 H), 4,96 - 5,05 (m, 1 H), 4,93 (br s, 1 H), 3,72 - 3,86 (m, 2 H), 3,59 - 3,70 (m, 2 H), 3,37 - 3,55 (m, 3 H), 3,16 - 3,31 (m, 1 H), 3,11 (br d, 1 H), 2,87 (qd, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 1 H), 1,81 - 1,97 (m, 6 H), 1,04 (d, 2 H), 0,76 (br d, 1 H). MS ES+ *m/z* 341 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona

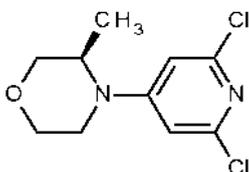


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 7, a partir de 4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (200 mg, 0,7 mmol) y 2-fenilpirrolidina (120 mg, 0,84 mmol) para proporcionar el producto (110 mg, 46 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (br s, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 4,89 - 5,06 (m, 2 H), 4,73 - 4,88 (m, 1 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 3,55 - 3,65 (m, 2 H), 3,33 - 3,55 (m, 4 H), 3,17 (br d, 1 H), 3,08 (br d, 1 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H), 2,28 - 2,48 (m, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 1,84 - 1,97 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 1 H), 1,04 (d, 1 H), 0,74 (br d, 2 H). MS ES+ *m/z* 340 [M+H]⁺.

Ejemplo intermedio 7

(3R)-4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina

5



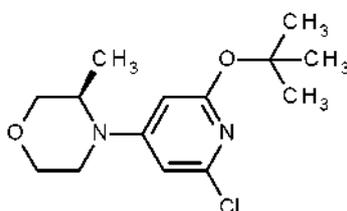
10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 5, al reemplazar 3-metil-morfolina con (R)-3-metil-morfolina, para proporcionar el producto (900 mg, 66 %). MS ES+ m/z 247 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo intermedio 8

(3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina

20



25

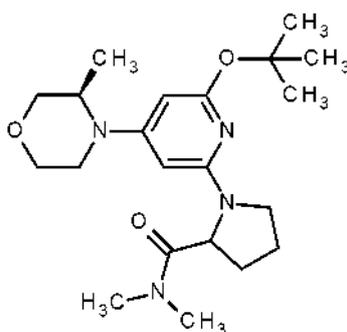
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 6, a partir de (3R)-4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (700 mg), para proporcionar el producto (510 mg, 63 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,29 (s, 1 H), 5,92 - 5,81 (m, 1 H), 4,04 - 3,92 (m, 1 H), 3,85 - 3,69 (m, 3 H), 3,65 - 3,52 (m, 1 H), 3,29 - 3,10 (m, 2 H), 1,59 - 1,53 (m, 9 H), 1,21 (d, 3 H). MS ES+ m/z 285 $[M+H]^+$.

30

Ejemplo intermedio 9

35 1-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida

40



45

50

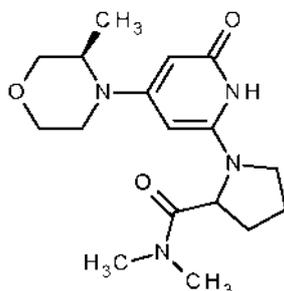
Se recogieron (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (250 mg, 0,88 mmol), sal de HCl de N,N-dimetilpirrolidina-1-carboxamida (188 mg, 1,05 mmol), PEPPSI™-iPr (30 mg, 0,044 mmol) y KOtBu (197 mg, 1,76 mmol) en 1,4-Dioxano anh. (5 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 20%/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 46 %). MS ES+ m/z 391 $[M+H]^+$.

55

60 Ejemplo 10

N,N-dimetil-1-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]pirrolidin-2-carboxamida

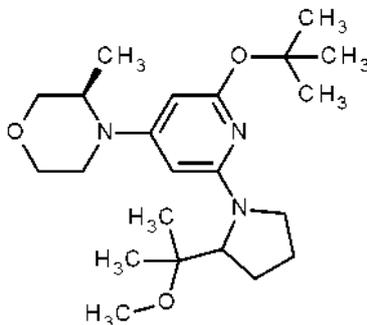
65



Se añadió TFA (0,29 ml, 3,8 mmol) a una solución de 1-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-N,N-dimetil-pirrolidina-2-carboxamida (150 mg, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 5%/DCM para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 39 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,21 -5,02 (m, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 3,95 (br d, 1 H), 3,81 -3,69 (m, 3 H), 3,64 -3,53 (m, 2 H), 3,41 (dt, 1 H), 3,27 - 3,14 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,92 (d, 3 H), 2,39 -2,32 (m, 1 H), 2,09 -1,93 (m, 3 H), 1,27 - 1,15 (m, 3 H). MS ES+ *m/z* 335 [M+H]⁺.

Ejemplo intermedio 10

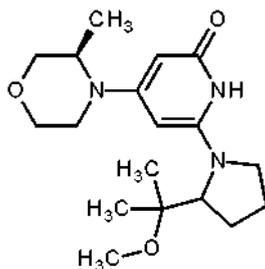
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidina (302 mg, 2,11 mmol), para proporcionar el producto (375 mg, 54 %). MS ES+ *m/z* 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

(R) y (S) 6-[2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 29, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (350 mg, 0,89 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (170 mg, 57 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (br s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,94 - 4,91

(m, 1 H), 3,96 (br dd, 1 H), 3,83 - 3,72 (m, 4 H), 3,62 -3,54 (m, 1 H), 3,37- 3,15 (m, 7 H), 2,07 - 1,86 (m, 4 H), 1,32 - 1,18 (m, 6 H), 1,08 (d, 3 H). MS ES+ m/z 336 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

5 Ejemplo 11-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 - 10,44 (m, 1 H), 5,33 -5,21 (m, 1 H), 4,99 - 4,88 (m, 1 H), 3,96 (br dd, 1 H), 3,85 - 3,71 (m, 4 H), 3,58 (td, 1 H), 3,39 - 3,29 (m, 5 H), 3,28-3,16 (m, 2 H), 2,08-1,85 (m, 4 H), 1,27-1,19 (m, 6 H), 1,09 (s, 3 H). MS ES+ m/z 336 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 11-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

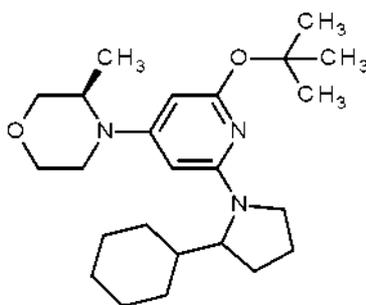
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,62-10,40 (m, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 3,96 (br dd, 1 H), 3,85-3,68 (m, 4 H), 3,58 (td, 1 H), 3,41 -3,26 (m, 5 H), 3,19 (td, 1 H), 2,10-1,87 (m, 5 H), 1,28 -1,17 (m, 6 H), 1,08 (s, 3 H). MS ES+ m/z 336 [M+H]⁺.

15

Ejemplo intermedio 11

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina

20



25

30

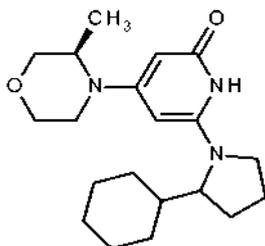
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 2-ciclohexilpirrolidina (323 mg, 2,11 mmol), para proporcionar el producto (310 mg, 44 %). MS ES+ m/z 402 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 12

40 (R) y (S) 6-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina (300 mg, 0,75 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (218 mg, 81 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,19 (s, 1 H), 4,82 (br s, 1 H), 3,97 (br d, 1 H), 3,83 - 3,72 (m, 3 H), 3,68 -3,55 (m, 2 H), 3,39 (br s, 1 H), 3,33 -3,18 (m, 3 H), 2,04 -1,88 (m, 4 H), 1,80 - 1,61 (m, 7 H), 1,27 -1,22 (m, 3 H), 1,16 -0,96 (m, 4 H). MS ES+ m/z 346 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

55

60 Ejemplo 12-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5,17 (br s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 3,97 (br d, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 2H), 3,38 (br s, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 4H), 1,81 - 1,50 (m, 8H), 1,23 (br d, 3H), 1,17 - 1,08 (m, 3H). MS ES+ m/z 346 [M+H]⁺.

65

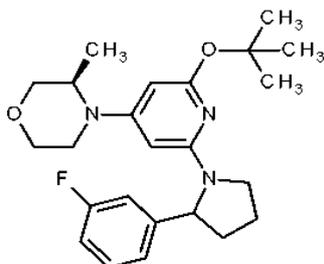
Ejemplo 12-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5,19 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 3,97 (br d, 1H), 3,82 - 3,56 (m, 5H), 3,39 (br s, 1H), 3,32 - 3,16 (m, 3H), 1,99 (br s, 4H), 1,74 (br s, 8H), 1,24 (br d, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 3H). MS ES+ m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo intermedio 12

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

10



15

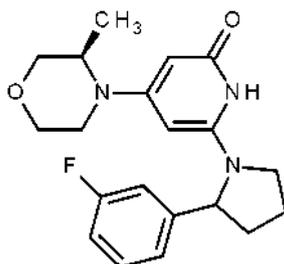
20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 3 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (650 mg, 2,28 mmol) y 2-(3-fluorofenil)pirrolidina (453 mg, 2,74 mmol), para proporcionar el producto (373 mg, 39 %). MS ES+ m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 13

(R) y (S) 6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

30



35

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (430 mg, 1,04 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (300 mg, 81 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,29 (br d, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,88 (br d, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,81 - 4,64 (m, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 3H), 3,58 - 3,45 (m, 3H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 3H), 1,20 (d, 1,5 H), 0,97 (br d, 1,5 H). MS ES+ m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 13-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

50 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,31 (br d, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,87 (br d, 1H), 5,16 (br s, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 2H), 3,92 (br d, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,20 (br d, 3H). MS ES+ m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

55

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,30 (br d, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,88 (br d, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,75 (br dd, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,92 (br d, 1H), 3,75 (br d, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 3H), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 2,45 (qd, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 3H), 0,98 (d, 3H). MS ES+ m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60 Ejemplo intermedio 13

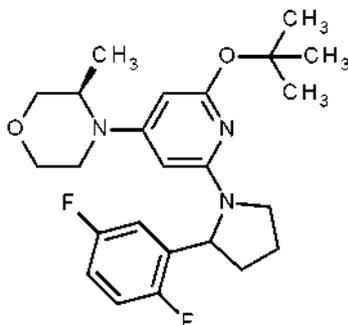
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

65

5

10

15



20

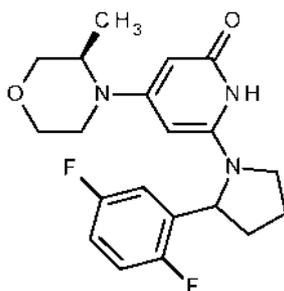
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 16 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (700 mg, 2,46 mmol) y 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina (541 mg, 2,95 mmol), para proporcionar el producto (600 mg, 57 %). MS ES+ m/z 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

25

(R) y (S) 6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

30



35

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (650 mg, 1,5 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (450 mg, 80 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,06 (dt, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 4,93 (br d, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,75 - 3,46 (m, 5H), 3,25 - 3,06 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,17 - 2,00 (m, 3H), 1,26 - 1,19 (m, 1,5 H), 0,98 (d, 1,5 H). MS ES+ m/z 376 $[M+H]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 14-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,31 (br d, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,87 (br d, 1H), 5,16 (br s, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 2H), 3,92 (br d, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,20 (br d, 3H). MS ES+ m/z 358 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

55

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,30 (br d, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,88 (br d, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,75 (br dd, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,92 (br d, 1H), 3,75 (br d, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,59 - 3,47 (m, 3H), 3,13 - 3,08 (m, 2H), 2,45 (qd, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 3H), 0,98 (d, 3H). MS ES+ m/z 358 $[M+H]^+$.

Ejemplo intermedio 14

60

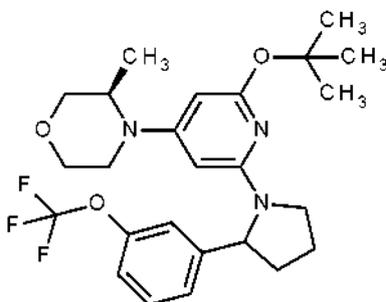
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 16 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 2-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidina (488 mg, 2,11 mmol), para proporcionar el producto (170 mg, 20 %). MS ES+ m/z 480 [M+H]⁺.

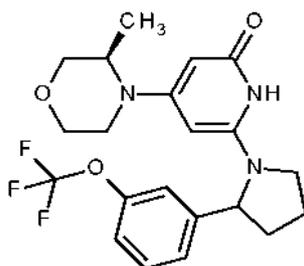
Ejemplo 15

25

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona

30

35



40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (225 mg, 0,46 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (120 mg, 60 %). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,12 (br d, 2H), 7,04 (br s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,77 (ddd, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,70 - 3,46 (m, 5H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,19 (d, 1,5H), 0,92 (d, 1,5H). MS ES+ m/z 424 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 15-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

50

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,12 (br d, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,75 (dd, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,90 (br d, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 3H), 3,10 - 3,07 (m, 2H), 2,46 (qd, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 0,92 (d, 3H). MS ES+ m/z 424 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 15-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,13 (br t, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,77 (br d, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,91 (br d, 1H), 3,74 - 3,46 (m, 6H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 3H), 1,19 (br d, 3H). MS ES+ m/z 424 [M+H]⁺.

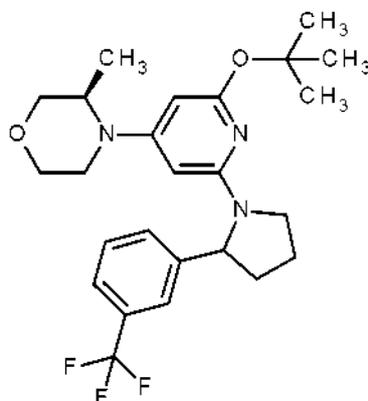
60

Ejemplo intermedio 15

65

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

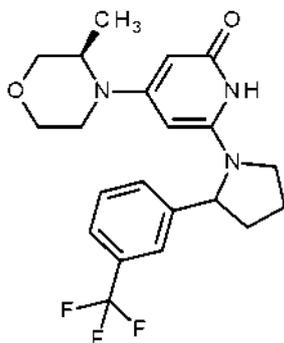
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 3 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (700 mg, 2,46 mmol) y 2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina (636 mg, 2,95 mmol), para proporcionar el producto (800 mg, 70 %). MS ES+ m/z 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (800 mg, 1,72 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (300 mg, 42 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,45 (m, 5H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,52 - 2,41 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,19 (d, 1,5H), 0,88 (br d, 1,5H). MS ES+ m/z 408 $[M+H]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 16-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,37 (br d, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,79 (br dd, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,90 (br d, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 3H), 3,09 (br d, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 0,92 (d, 3H). MS ES+ m/z 408 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,37 (br d, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,82 (br d, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,91 (br d, 1H), 3,71 - 3,47 (m, 6H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 3H), 1,20 (br d, 3H). MS ES+ m/z 408 $[M+H]^+$.

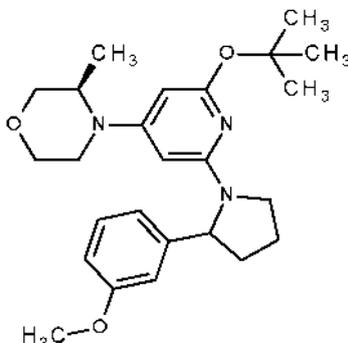
Ejemplo intermedio 16

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

5

10

15



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 6 h a 110 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3- metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 2-(3-metoxifenil)pirrolidina (374 mg, 2,1 mmol), para proporcionar el producto (550 mg, 73 %). MS ES+ m/z 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

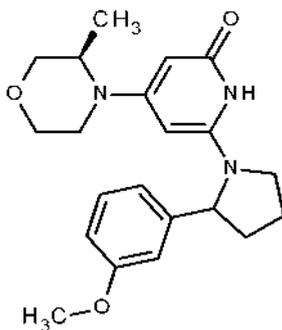
25

(R) y (S) 6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-[[3-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona

30

35

40



45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (500 mg, 1,17 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (325 mg, 75 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7,25 - 7,22 (m, 1 H) 6,81 -6,75 (m, 2 H) 6,70 (s, 1 H) 5,13 (dd, 1 H) 4,77 - 4,69 (m, 2 H) 3,95 -3,89 (m, 1 H) 3,79 (d, 3 H) 3,75 -3,65 (m, 4 H) 3,60 - 3,43 (m, 3 H) 3,21 - 3,06 (m, 2 H) 2,47 - 2,36 (m, 1 H) 2,12 -1,93 (m, 3 H) 1,20 (d, 1 H) 1,00 (d, 1 H). MS ES+ m/z 370 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

50 Ejemplo 17-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (br s, 0,5H) 7,23 (s, 0,5 H) 6,81 - 6,75 (m, 2 H) 6,70 (s, 1 H) 5,13 (d, 1 H) 4,77 - 4,71 (m, 2 H) 3,92 (br dd, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,72 -3,65 (m, 4 H) 3,58 - 3,43 (m, 2 H) 3,21 -3,06 (m, 2 H) 2,46 - 2,36 (m, 1 H) 2,08 - 1,93 (m, 3 H) 1,20 (d, 3 H). MS ES+ m/z 370 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 17-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 - 7,22 (m, 1 H) 6,80 -6,75 (m, 2 H) 6,71 (s, 1 H) 5,12 (d, 1 H) 4,72 -4,68 (m, 2 H) 3,91 (br d, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,73 (td, 1 H) 3,67 (d, 2 H) 3,60 - 3,47(m, 3 H) 3,16 - 3,05 (m, 2 H) 2,47 - 2,37 (m, 1 H) 2,10 -1,93 (m, 3 H) 0,99 (d, 3 H). MS ES+ m/z 370 [M+H]⁺.

60

Ejemplo intermedio 17

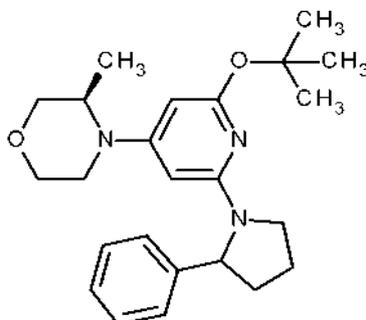
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 6 h a 110 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3- metil-morfolina (400 mg, 1,4 mmol) y 2-fenilpirrolidina (384 mg, 2,53 mmol), para proporcionar el producto (325 mg, 58 %). MS ES+ m/z 396 [M+H]⁺.

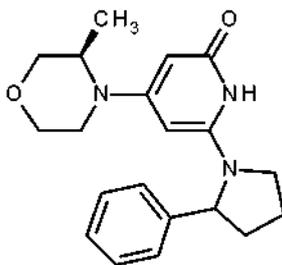
Ejemplo 18

25

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona

30

35



40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina (320 mg, 0,86 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (230 mg, 55 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 (br dd, 3 H) 7,17 (br d, 2 H) 5,13 (dd, 1 H) 4,79 - 4,67 (m, 2 H) 3,94 -3,88 (m, 1 H) 3,72 -3,45 (m, 6 H) 3,19 - 3,05 (m, 2 H) 2,48 -2,37 (m, 1 H) 2,11 -1,94 (m, 3 H) 1,25 (s, 1 H) 1,20 (br d, 1 H) 0,97 (d, 1 H). MS ES+ m/z 340 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 36-1, primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,28 (m, 3 H) 7,17 (br d, 2 H) 5,13 (d, 1 H) 4,79 - 4,73 (m, 2 H) 3,91 (br dd, 1 H) 3,71- 3,45 (m, 6 H) 3,19 -3,04 (m, 2 H) 2,47 - 2,37 (m, 1 H) 2,08 -1,93 (m, 3 H) 1,27 (dd, 1 H) 1,20 (d, 2 H). MS ES+ m/z 340 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 18-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,29 (m, 2 H) 7,25 - 7,15 (m, 3 H) 5,12 (d, 1 H) 4,76 - 4,66 (m, 2 H) 3,90 (br d, 1 H) 3,75 (td, 1 H) 3,65 (s, 2 H) 3,57 - 3,46 (m, 3 H) 3,13 - 3,07 (m, 2 H) 2,49 - 2,39 (m, 1 H) 2,10 - 1,93 (m, 3 H) 0,95 (d, 3 H). MS ES+ m/z 340 [M+H]⁺.

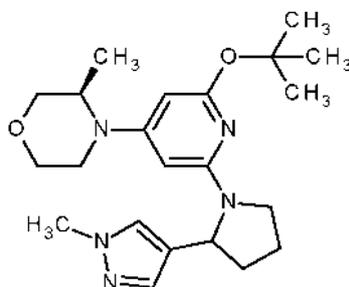
55

Ejemplo intermedio 18

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

60

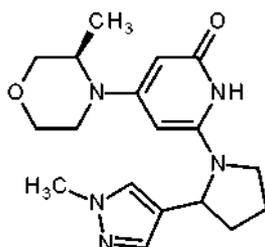
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 16 h a 90 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3- metil-morfolina (1 g, 3,42 mmol) y 1-metil-4-pirrolidin-2-il-pirazol (638 mg, 4,2 mmol), para proporcionar el producto (800 mg, 57 %). MS ES+ *m/z* 400 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 19

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2- uno



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-4-piridilo]-3-metil-morfolina (800 mg, 1,99 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (500 mg, 73 %). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,80 (dd, 2H), 3,94 (br d, 1H), 3,84 (d, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,22 (d, 1,5 H), 1,14 (br d, 1,5 H). MS ES+ *m/z* 344 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 19-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

45 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 2H), 3,94 (br dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 - 3,66 (m, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,36 (q, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,08 - 2,02 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,21 (d, 3H). MS ES+ *m/z* 344 [M+H]⁺.

Ejemplo 19-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

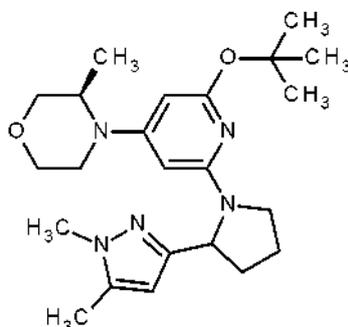
50 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,83 - 4,79 (m, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73 - 3,68 (m, 3H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,38 (q, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,13 (d, 3H). MS ES+ *m/z* 344 [M+H]⁺.

55 Ejemplo intermedio 19

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

60

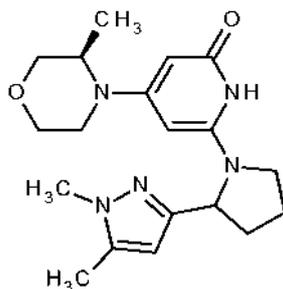
65



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 2 ha 100 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3- metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 1,5-dimetil-3-pirrolidin-2-il-pirazol (342 mg, 2,1 mmol), para proporcionar el producto (400 mg, 55 %). MS ES+ *m/z* 414 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 20

(R) y (S) 6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (400 mg, 0,96 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (200 mg, 58 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (d, 1 H) 5,15 (br s, 1 H) 4,87 (br s, 1 H) 4,77 (br d, 1 H) 3,94 (br dd, 1 H) 3,77 - 3,70 (m, 6 H) 3,59 - 3,51 (m, 2 H) 3,35 (br s, 1 H) 3,26 - 3,14 (m, 2 H) 2,35 - 2,29 (m, 1 H) 2,22 - 2,09 (m, 6 H) 1,20 (d, 1,5 H) 1,14 (d, 1,5 H). MS ES+ *m/z* 358 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 20-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

50 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (s, 1 H) 5,15 (d, 1 H) 4,87 (d, 1 H) 4,78 - 4,75 (m, 1 H) 3,94 (br dd, 1 H) 3,77 - 3,68 (m, 6 H) 3,60 - 3,49 (m, 2 H) 3,37 - 3,30 (m, 1 H) 3,26 - 3,11 (m, 2 H) 2,34 - 2,29 (m, 1 H) 2,21 (s, 3 H) 2,17 - 2,05 (m, 3 H) 1,20 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 358 [M+H]⁺.

Ejemplo 20-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

55 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81 (s, 1 H) 5,14 (d, 1 H) 4,87 (d, 1 H) 4,76 (dd, 1 H) 3,94 (dd, 1 H) 3,77 - 3,68 (m, 6 H) 3,59 - 3,51 (m, 2 H) 3,39 - 3,33 (m, 1 H) 3,25 - 3,11 (m, 2 H) 2,37 - 2,29 (m, 1 H) 2,22 - 2,04 (m, 6 H) 1,14 (d, 3 H). MS ES+ *m/z* 358 [M+H]⁺.

60 Ejemplo intermedio 20

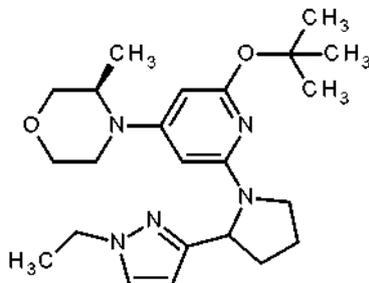
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

65

5

10

15



20

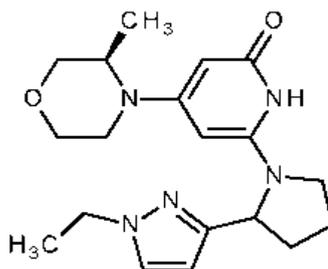
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 10 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 1-etil-3-pirrolidin-2-il-pirazol (348 mg, 2,11 mmol), para proporcionar el producto (380 mg, 52 %). MS ES+ m/z 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

25

(R) y (S) 6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

30



35

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (370 mg, 0,89 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (260 mg, 81 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 -7,29 (m, 1 H) 6,03 (d, 1 H) 5,15 (br d, 1 H) 4,85 (br d, 2 H) 4,16 - 4,12 (m, 2 H) 3,93 (br dd, 1 H) 3,76 - 3,70 (m, 3 H) 3,55 - 3,51 (m, 2 H) 3,35 (br d, 1 H) 3,25 - 3,15 (m, 2 H) 2,19 (d, 1 H) 2,14 -1,88 (m, 3 H) 1,50 -1,47 (m, 3 H) 1,20 (d, 3 H). MS ES+ m/z 358 $[M+H]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 21-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

50

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (s, 1 H) 6,03 (d, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 4,85 (br s, 2 H) 4,13 (q, 2 H) 3,93 (br d, 1 H) 3,75 - 3,69 (m, 3 H) 3,58 -3,52 (m, 2 H) 3,41 -3,34 (m, 1 H) 3,24 - 3,14 (m, 2 H) 2,39 -2,32 (m, 1 H) 2,17 (br d, 3 H) 1,48 (t, 3 H) 1,13 (br d, 3 H). MS ES+ m/z 358 $[M+H]^+$.

55

Ejemplo 39-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 5,16 (s, 1 H) 4,87 - 4,83 (m, 2 H) 4,14 (q, 2 H) 3,93 (br d, 1 H) 3,76 -3,69 (m, 3 H) 3,54 (br d, 2 H) 3,35 (br d, 1 H) 3,25 - 3,13 (m, 2 H) 2,37 - 2,31 (m, 1 H) 2,20 (br d, 3 H) 1,51 - 1,47 (m, 3 H) 1,20 (br d, 3 H). MS ES+ m/z 358 $[M+H]^+$.

Ejemplo intermedio 21

60

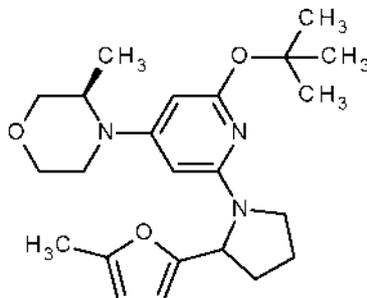
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metilmorfolina

65

5

10

15



20

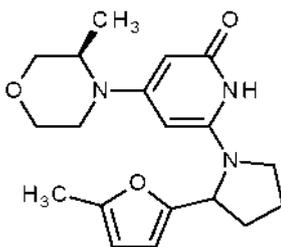
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 16 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (600 mg, 2,11 mmol) y 2-(5-metil-2-furil)pirrolidina (383 mg, 2,53 mmol), para proporcionar el producto (420 mg, 50 %). MS ES+ m/z 400 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

25

(R) y (S) 6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-yl]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-yl]-1H-piridin-2-ona

30



35

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-yl]-4-piridilo]-3-metil-morfolina (420 mg, 1,05 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (250 mg, 69 %). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,06 - 6,03 (m, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,17 - 5,15 (m, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,75 (br d., 1H), 3,95 (br dd, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 3H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 6H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,24 - 1,14 (m, 3H). MS ES+ m/z 344 $[M+H]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

45

Ejemplo 22-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

50

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,04 (d, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,74 (br d, 1H), 3,95 (br d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 6H), 2,06 (br s, 1H), 1,16 (br d, 3H). MS ES+ m/z 344 $[M+H]^+$.

55

Ejemplo 22-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6,05 (d, 1H), 5,87 (br s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,74 (br d, 1H), 3,95 (br d, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 3H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,37 - 3,18 (m, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 6H), 2,06 (br s, 1H), 1,22 (d, 3H). MS ES+ m/z 344 $[M+H]^+$.

Ejemplo intermedio 22

60

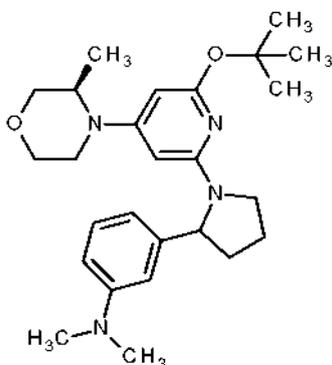
3-[1-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-yl]-2-piridil]pirrolidin-2-yl]-N,N-dimetil-anilina

65

5

10

15



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 2 ha 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y N,N-dimetil-3-pirrolidin-2-il-anilina (100 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (136 mg, 88 %). MS ES+ m/z 439 $[M+H]^+$.

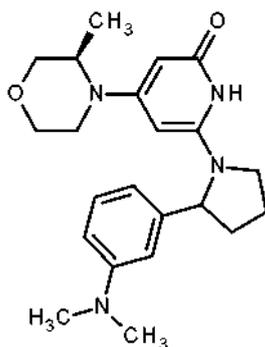
25 Ejemplo 23

(R) y (S) 6-[2-[3-(dimetilamino)fenil]pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

30

35

40



45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 3-[1-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]pirrolidin-2-il]-N,N-dimetilanilina (136 mg, 0,31 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (33 mg, 28 %). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 - 7,04 (m, 1 H), 6,63 - 6,53 (m, 2 H), 6,50 - 6,39 (m, 1 H), 4,94 - 4,74 (m, 3 H), 3,86 - 3,79 (m, 1 H), 3,75 - 3,69 (m, 1 H), 3,62 (br d, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,18 (br d, 1 H), 3,08 (br d, 1 H), 2,88 - 2,85 (m, 6 H), 2,39 - 2,25 (m, 1 H), 1,97 - 1,87 (m, 2 H), 1,80 (br d, 1 H), 1,09 - 1,00 (m, 1,5 H), 0,77 (br d, 1,5 H). MS ES+ m/z 383 $[M+H]^+$.

50

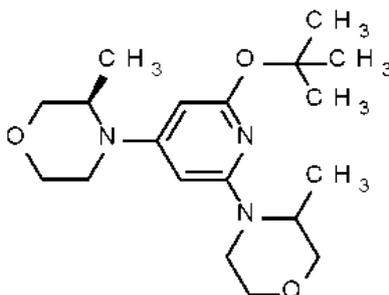
Ejemplo intermedio 23

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(3-metilmorfolin-4-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina

55

60

65

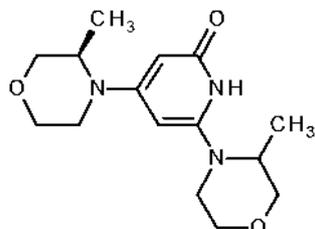


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9 excepto que la mezcla se agitó durante 6 h a 110 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3- metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 3- metilmorfolina (213 mg, 2,1 mmol), para proporcionar el producto (470 mg, 76 %). MS ES+ m/z 350 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 24

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona

10



15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(3- metilmorfolin-4-il)-4-piridil]-3- metil- morfolina (500 mg, 1,42 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (230 mg, 55 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1 H) 5,08 (d, 1 H) 4,00- 3,55 (m, 10 H) 3,32 - 3,16 (m, 3 H) 3,08 (br t, 1 H) 1,26 - 1,17 (m, 6 H). MS ES+ m/z 294 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

25 Ejemplo 24-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5,29 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 3,95 (br d, 3H), 3,85 - 3,69 (m, 7H), 3,25 - 3,19 (m, 3H), 3,05 (br d, 1H), 1,22 - 1,17 (m, 6H). MS ES+ m/z 294 [M+H]⁺.

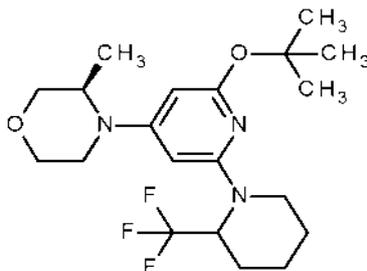
30 Ejemplo 24-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5,28 (br s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 3,99 - 3,72 (m, 10H), 3,33 - 3,18 (m, 4H), 1,25 - 1,18 (m, 6H). MS ES+ m/z 294 [M+H]⁺.

35 Ejemplo intermedio 24

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-4-piridil]-3- metil- morfolina

40



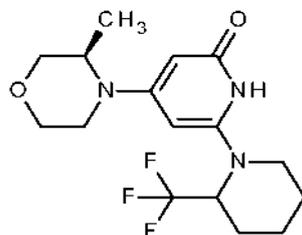
45

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6- cloro-4-piridil)-3- metil- morfolina (500 mg, 1,76 mmol) y 2 - (trifluorometil)piperidina (323 mg, 2,11 mmol), para proporcionar el producto (575 mg, 81 %). MS ES+ m/z 402 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 25

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona

60



65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-4-piridil]-3-metil-morfolina (500 mg, 1,24 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (230 mg, 53 %). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,71 (br s, 1 H), 5,59 -5,55 (m, 1 H), 5,32 (br s, 2 H), 3,89 (br s, 3 H), 3,69 - 3,65 (m, 2 H), 3,61 (br s, 2 H), 3,34 -3,32 (m, 2 H), 1,91 (br s, 1 H), 1,65 (br s, 5 H), 1,06 (br s, 3 H). MS ES+ m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 25-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

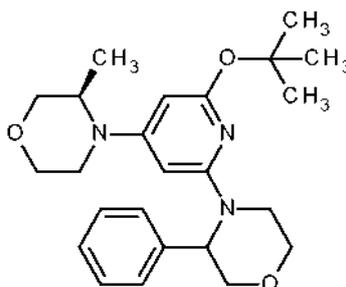
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29 (d, 1 H), 5,20 (d, 1 H), 4,78 -4,74 (m, 1 H), 3,99 - 3,95 (m, 1 H), 3,83 - 3,75 (m, 3 H), 3,63 - 3,58 (m, 1 H), 3,39 (br d, 1 H), 3,24 - 3,18 (m, 3 H), 2,13 - 2,03 (m, 2 H), 1,80 -1,69 (m, 4 H), 1,21 (d, 3 H). MS ES+ m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (d, 1 H), 5,20 (d, 1 H), 4,75 - 4,70 (m, 1 H), 3,97 (br dd, 1 H), 3,81 -3,74 (m, 3 H), 3,64 -3,59 (m, 1 H), 3,39 (br d, 1 H), 3,31 -3,20 (m, 3 H), 2,11 - 1,99 (m, 2 H), 1,80 - 1,69 (m, 4 H), 1,23 (d, 3 H). MS ES+ m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo intermedio 25

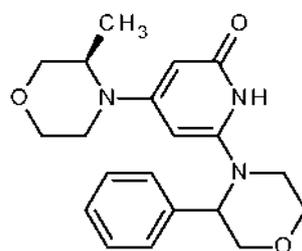
4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-fenil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (400 mg, 1,4 mmol) y 3-fenilmorfolina (275 mg, 1,69 mmol), para proporcionar el producto (360 mg, 62 %). MS ES+ m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-fenilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-fenil-morfolina (350 mg, 0,85 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (100 mg, 33 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,27 (m, 3 H), 7,25 -7,19 (m, 2 H), 5,35 - 5,21 (m, 1 H), 5,08 - 4,98 (m, 1 H), 4,49 - 4,43 (m, 0,5 H), 4,33 - 4,27 (m, 0,5 H), 4,01 -3,82 (m, 4 H), 3,74 - 3,58 (m, 3 H), 3,57 - 3,38 (m, 3 H), 3,15 -2,93 (m, 3 H), 1,17 - 1,06 (m, 1,5 H), 0,78 - 0,63 (m, 1,5 H). MS ES+ m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

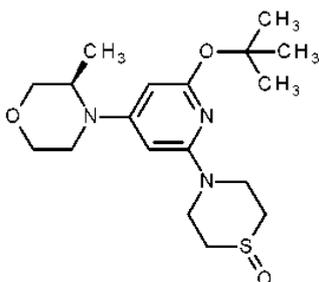
Ejemplo 26-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 - 7,28 (m, 3 H), 7,25 -7,19 (m, 2 H), 5,26 (br s, 1 H), 5,02 (br s, 1 H), 4,35 - 4,26 (m, 1 H), 4,00 - 3,87 (m, 4 H), 3,72 - 3,62 (m, 4 H), 3,52 - 3,42 (m, 2 H), 3,00 (br s, 3 H), 0,76 - 0,66 (m, 3 H). MS ES+ m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,27 (m, 3 H), 7,23 (br s, 2 H), 5,35 - 5,21 (m, 1 H), 5,09 - 4,90 (m, 1 H), 4,57 - 4,36 (m, 1 H), 4,11 - 3,73 (m, 5 H), 3,71 - 3,29 (m, 4 H), 3,71 - 3,29 (m, 1 H), 3,20 - 2,90 (m, 3 H), 1,13 (br d, 3 H). MS ES+ m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

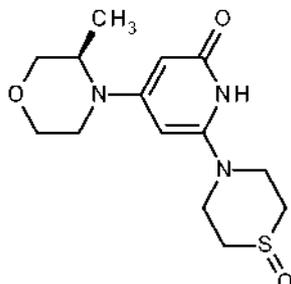
Ejemplo intermedio 26



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y 1-óxido de 1,4-tiazinano (67 mg, 0,56 mmol), para proporcionar el producto (70 mg, 54 %). MS ES+ m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 27

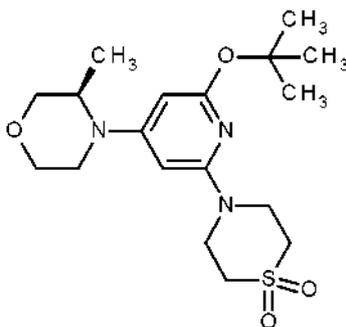
3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-oxo-1,4-tiazinan-4-il)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 1-óxido de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,4-tiazinano (70 mg, 0,19 mmol) para proporcionar el producto (14 mg, 24 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,61 (br s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 3,95 - 3,84 (m, 4 H), 3,82 - 3,73 (m, 2 H), 3,71 - 3,64 (m, 1 H), 3,64 - 3,57 (m, 1 H), 3,52 - 3,42 (m, 1 H), 2,99 (td, 1 H), 2,92 - 2,81 (m, 2 H), 2,67 - 2,59 (m, 2 H), 2,04 - 2,11 (m, 2 H), 1,07 (d, 3 H). MS ES+ m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo intermedio 27

1,1-dióxido de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-1,4-tiazinano



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y 1,1-dióxido de 1,4-tiazinano (71 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (86 mg, 64 %). MS ES+ m/z 384 [M+H]⁺.

5

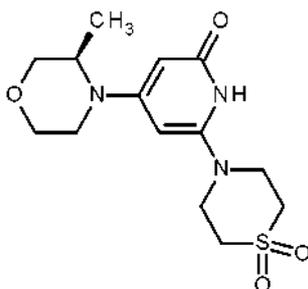
Ejemplo 28

6-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

10

15

20



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 1,1-dióxido de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metil-morfolin-4-il]-2-piridil]-1,4-tiazinano (86 mg, 0,22 mmol) para proporcionar el producto (38 mg, 52 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,72 (br s, 1 H), 5,37 (br s, 1 H), 3,96 - 3,86 (m, 6 H), 3,72 - 3,65 (m, 1 H), 3,63 - 3,57 (m, 1 H), 3,50 - 3,43 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 3,18 (br d, 1 H), 3,09 - 3,05 (m, 3 H), 3,03 - 2,94 (m, 1 H), 1,07 (d, 3 H). MS ES+ m/z 328 [M+H]⁺.

25

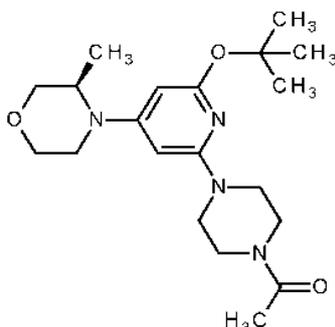
Ejemplo intermedio 28

30

1-[4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]piperazin-1-il]etenona

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 2 ha 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3 -metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y 1-piperazin-1-iletanona (67 mg, 0,562 mmol), para proporcionar el producto (67 mg, 48 %). MS ES+ m/z 378 [M+H]⁺.

50

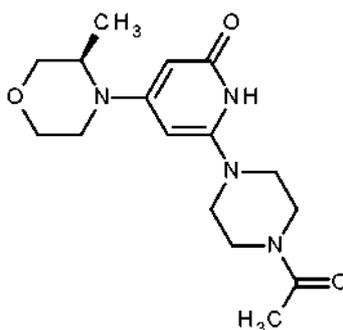
Ejemplo 29

6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

55

60

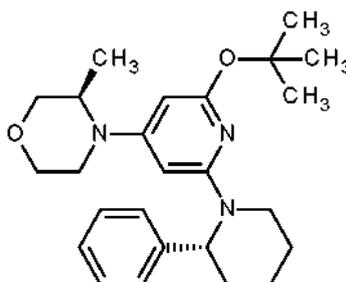
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 1-[4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]piperazin-1-il]etanona (67 mg, 0,18 mmol) para proporcionar el producto (31 mg, 54 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 5,42 (br s, 1 H), 5,20 (br s, 1 H), 3,97 - 3,83 (m, 2 H), 3,76 - 3,63 (m, 1 H), 3,63 - 3,54 (m, 1 H), 3,54 - 3,39 (m, 5 H), 3,32 - 3,28 (m, 2 H), 3,27 - 3,16 (m, 3 H), 2,99 (td, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,07 (d, 3 H). MS ES+ m/z 321 [M+H] $^+$.

Ejemplo intermedio 29

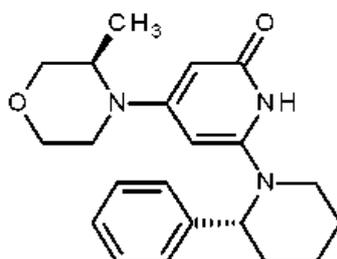
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-4-piridil]-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 2 ha 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y (2R)-1-fenilpiperidina (85 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (137 mg, 91 %). MS ES+ m/z 410 [M+H] $^+$.

Ejemplo 30

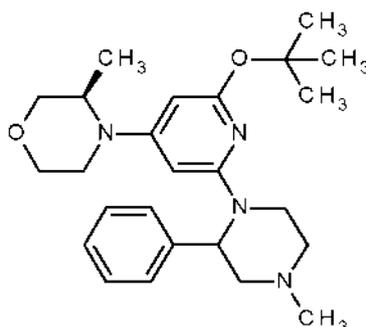
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-4-piridil]-3-metil-morfolina (137 mg, 0,33 mmol) para proporcionar el producto (30 mg, 25 %). ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10,07 (br s, 1 H), 7,39 - 7,09 (m, 5H), 5,42 - 5,27 (m, 1H), 5,12 - 5,04 (m, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 3H). MS ES+ m/z 354 [M+H] $^+$.

Ejemplo intermedio 30

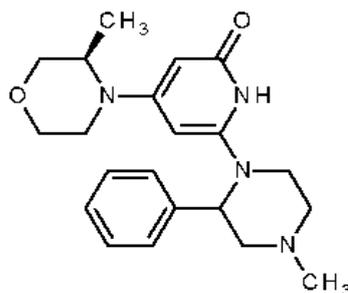
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 2 ha 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y 1-metil-3-fenil-piperazina (93 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (149 mg, 95 %). MS ES+ m/z 425 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

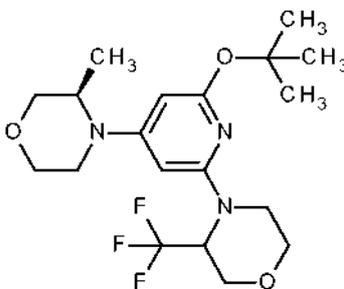
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina (149 mg, 0,35 mmol) para proporcionar el producto (42 mg, 32 %). 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,41 - 7,09 (m, 5H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 5,41 - 5,20 (m, 1H), 5,19 - 4,88 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,08 (m, 5H), 3,02 - 2,94 (m, 0,5H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 0,5H), 2,45 - 2,38 (m, 0,5H), 2,37 - 2,28 (m, 0,5H), 2,17 (s, 3H), 1,09 - 0,97 (m, 1,5H), 0,84 - 0,71 (m, 1,5H). MS ES+ m/z 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo intermedio 31

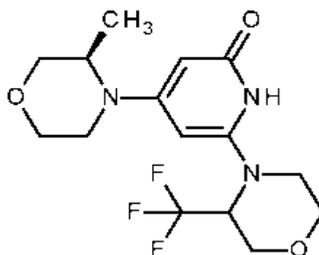
4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y clorhidrato de 1-(trifluorometil)morfolina (101 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (74 mg, 52 %). MS ES+ m/z 404 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

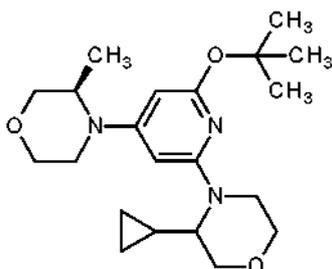
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina (74 mg, 0,18 mmol) para proporcionar el producto (16 mg, 26 %). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ 6,39 - 6,32 (m, 0,5H), 5,87 - 5,79 (m, 0,5H), 5,69 - 5,58 (m, 1H), 5,44 - 5,36 (m, 1H), 5,24 - 5,09 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 1H), 3,99 - 3,82 (m, 3H), 3,75 - 3,63 (m, 3H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,27 (m, 4H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 1H), 1,16 - 0,99 (m, 3H). MS ES+ m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo intermedio 32

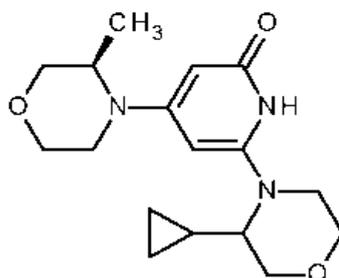
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 2 ha 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3 -metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y 3-ciclopropilmorfolina (67 mg, 0,56 mmol), para proporcionar el producto (93 mg, 70%). MS ES+ m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

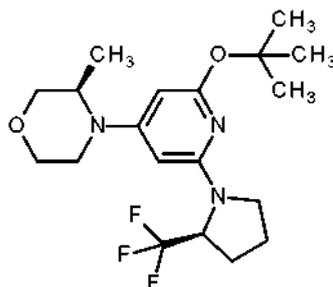
6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina (93 mg, 0,25 mmol) para proporcionar el producto (6 mg, 7 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 5,30 (d, 1 H), 5,15 (t, 1 H), 3,84 - 3,73 (m, 5 H), 3,70 - 3,53 (m, 4 H), 3,52 - 3,46 (m, 1 H), 3,46 - 3,36 (m, 1 H), 3,33 - 3,18 (m, 3 H), 3,08 - 2,99 (m, 1 H), 2,91 - 2,78 (m, 2 H), 2,73 - 2,63 (m, 1 H), 1,32 - 1,21 (m, 1 H), 1,08 (d, 1 H), 1,05 (d, 2 H), 0,37 - 0,22 (m, 3 H), 0,14 - -0,07 (m, 3 H). MS ES+ m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo intermedio 33

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

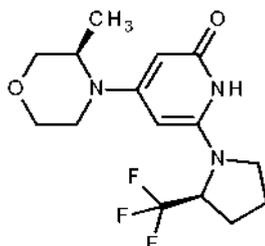


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 2 h a 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y (2S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (73 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (79 mg, 58 %). MS ES+ m/z 388 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 34

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona

10



15

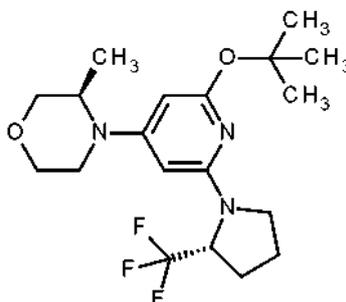
20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (79 mg, 0,2 mmol) para proporcionar el producto (36 mg, 53 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (br s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 3,94 - 3,83 (m, 2 H), 3,72 - 3,64 (m, 1 H), 3,64 - 3,54 (m, 2 H), 3,46 (td, 1 H), 3,39 - 3,34 (m, 2 H), 3,31 - 3,22 (m, 1 H), 2,99 (td, 1 H), 2,05 - 1,97 (m, 3 H), 1,07 (d, 3 H). MS ES+ m/z 332 [M+H]⁺.

25

Ejemplo intermedio 34

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

30



35

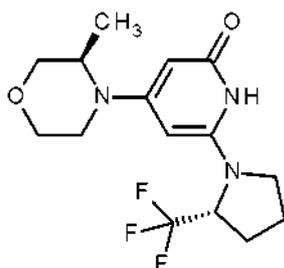
40

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 2 h a 70 °C, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (100 mg, 0,35 mmol) y (2R)-2-(trifluorometil)pirrolidina (73 mg, 0,53 mmol), para proporcionar el producto (76 mg, 56 %). MS ES+ m/z 388 [M+H]⁺.

Ejemplo35

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona

50



55

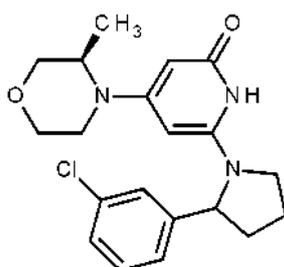
60

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (76 mg, 0,2 mmol) para proporcionar el producto (34 mg, 52 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (br s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,33 (s, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 3,89 (m, 2 H), 3,73 -

3,65 (m, 1 H), 3,65 - 3,55 (m, 2 H), 3,46 (td, 1 H), 3,32 - 3,24 (m, 2 H), 2,99 (td, 1 H), 2,12 - 1,95 (m, 4 H), 1,07 (d, 3 H). MS ES+ m/z 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

(R) y (S) 6-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



Se recogieron (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (1 g, 3,52 mmol), 2-(3-clorofenil)pirrolidina (764 mg, 4,2 mmol), Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (110 mg, 0,35 mmol) y K_3PO_4 (1,5 g, 7,04 mmol) en 1,4-Dioxano anh. (10 ml) y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 20 %/éter de petróleo. El producto intermedio se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió lentamente TFA (1,87 ml, 24,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se basificó con $NaHCO_3$ sat. ac. y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 14 %). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (br s, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (br d, 1H), 5,15 (dd, 1H), 4,77 - 4,64 (m, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 3H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,21 (d, 1,5 H), 0,99 (d, 1,5 H). MS ES+ m/z 374 $[M+H]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 36-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

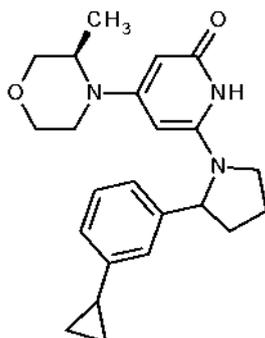
1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,33 (d, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (br d, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 3H), 3,83 (br dd, 1H), 3,73 - 3,40 (m, 6H), 3,19 (br d, 1H), 2,86 (dt, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,04 (d, 3H). MS ES+ m/z 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,33 (d, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,17 (br d, 1H), 4,99 - 4,79 (m, 3H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,62 - 3,33 (m, 5H), 3,10 (br d, 1H), 2,88 (dt, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 0,77 (br d, 3H). MS ES+ m/z 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

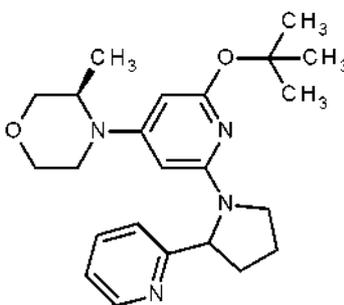
6-[2-(3-ciclopropilfenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



Se recogieron 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (189 mg, 1,13 mmol), Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (29 mg, 0,09 mmol) y K_3PO_4 ac. 0,5 M (5 ml) en THF (10 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con argón durante 15 min. Se añadió 6-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona (350 mg, 0,93 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (mediante el uso de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN). El producto bruto se purificó adicionalmente en una columna de gel de sílice eluida con MeOH al 5 %/DCM para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 4 %). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (td, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 3H), 5,12 (dd, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 3,59 - 3,43 (m, 3H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 2,41 (br dd, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 3H), 1,86 (td, 1H), 1,21 (br d, 2H), 1,00 - 0,93 (m, 3H), 0,68 - 0,63 (m, 2H). MS ES+ m/z 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo intermedio 35

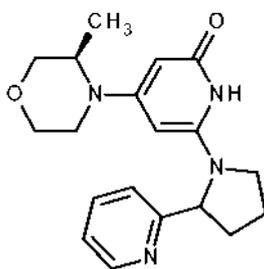
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina



Se recogieron (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (750 mg, 2,64 mmol), 2-pirrolidin-2-ilpiridina (469 mg, 3,16 mmol) y $KOtBu$ (591 mg, 5,3 mmol) en 1,4-Dioxano anh. (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añadieron XPhos (207 mg, 0,26 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (59 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 20 %/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 45 %). MS ES+ m/z 397 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (470 mg, 1,18 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (230 mg, 57 %). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 - 8,57 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,19 (br t, 2H), 5,15 (br d, 1H), 4,88 - 4,82 (m, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 3,90 (br d, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,71 - 3,46 (m, 5H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,54 - 2,41 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 3H), 1,17 (br d, 1,5H), 0,93 (br d, 1,5H). MS ES+ m/z 341 $[M+H]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 38-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

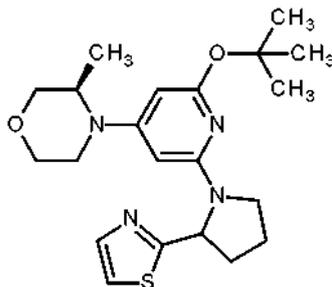
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,87 (dd, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 2,46 (qd, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 3H), 1,18 (d, 3H). MS ES+ m/z 341 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,58 (dd, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 5,14 (d, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,66 - 3,46 (m, 5H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 3H), 0,93 (d, 3H). MS ES+ *m/z* 341 [M+H]⁺.

Ejemplo intermedio 36

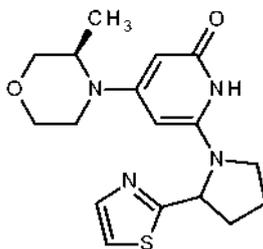
(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 35, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (400 mg, 1,4 mmol) y clorhidrato de 2-pirrolidin-2-iltiazol (321 mg, 1,69 mmol), para proporcionar el producto (110 mg, 19 %). MS ES+ *m/z* 403 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

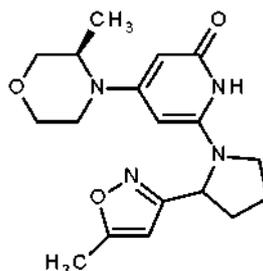
(R) y (S) 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-4-piridil]-3-metil-morfolina (100 mg, 0,24 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (10 mg, 12 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (dd, 1 H) 5,25 -5,12 (m, 2 H) 4,88 (br s, 1 H) 3,92 (br d, 1 H) 3,72 - 3,64 (m, 4 H) 3,54 - 3,48 (m, 2 H) 3,21 - 3,11 (m, 2 H) 2,48 (br d, 1 H) 2,28 - 2,14 (m, 4 H) 1,25 (s, 1 H) 1,19 (br d, 1 H) 1,01 (br d, 1 H). MS ES+ *m/z* 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

(R) y (S) 6-[2-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



Se recogieron (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (500 mg, 1,76 mmol), 5-metil-3-pirrolidin-2-il-isoxazol (321 mg, 2,11 mmol) y KOtBu (3,94 mg, 3,5 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación se añadieron XPhos (138 mg, 0,17 mmol) y Pd(OAc)₂

(39 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (mediante el uso de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (200 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (br d, 1 H) 5,17 (br s, 1 H) 4,92 - 4,87 (m, 2 H) 3,94 (br d, 1 H) 3,74 - 3,68 (m, 4 H) 3,52 (br d, 2 H) 3,24 - 3,10 (m, 2 H) 2,38 (d, 4 H) 2,12 (br s, 3 H) 1,20 (br d, 1,5 H) 1,05 (br d, 1,5 H). MS ES+ *m/z* 345 [M+H]⁺. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 40-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

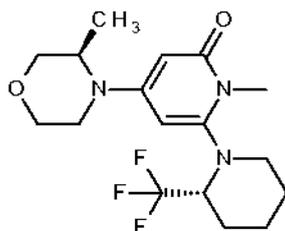
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,84 (s, 1 H) 5,16 (s, 1 H) 4,92 - 4,89 (m, 2 H) 3,94 (br dd, 1 H) 3,75 - 3,68 (m, 4 H) 3,55 - 3,49 (m, 2 H) 3,24 - 3,19 (m, 1 H) 3,12 (br dd, 1 H) 2,38 (s, 4 H) 2,12 (br t, 3 H) 1,20 (br d, 3 H). MS ES+ *m/z* 345 [M+H]⁺.

Ejemplo 40-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (s, 1 H) 5,16 (br s, 1 H) 4,90 (br s, 2 H) 3,92 (br s, 1 H) 3,70 (br d, 4 H) 3,53 (br s, 2 H) 3,16 (br s, 2 H) 2,37 (s, 4 H) 2,12 (br s, 3 H) 1,06 (br s, 3 H). MS ES+ *m/z* 345 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

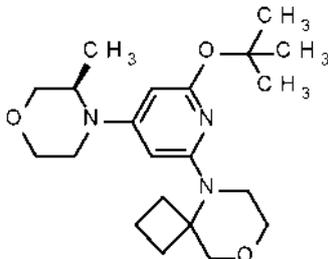
1-metil-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-2-ona



Se añadieron LiOtBu (111 mg, 1,39 mmol) y yoduro de metilo (0,19 ml, 1,39 mmol) a una solución de 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona (240 mg, 0,7 mmol) en Acetona (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se concentró. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido (40 mg, 12 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) VT 90 °C: δ 5,80 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,04-3,85 (m, 3H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 5H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,08 (d, 3H). MS ES+ *m/z* 360 [M+H]⁺.

Ejemplo intermedio 37

5-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-8-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano



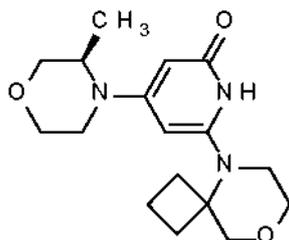
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 2 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridilo)-3-metilmorfolina (100 mg, 0,35 mmol) y 8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano (54 mg, 0,42 mmol), para proporcionar el producto (86 mg, 65 %). MS ES+ *m/z* 376 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(8-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il)-1H-piridin-2-ona

5

10



15

20

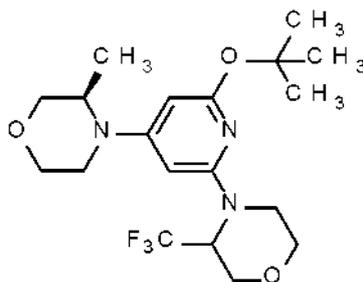
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 5-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-8-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano (130 mg, 0,35 mmol) para proporcionar el producto (35 mg, 31 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,21 (br, s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,18-3,17 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,07 (d, 3H). MS ES+ m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo intermedio 38

25

4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina

30



35

40

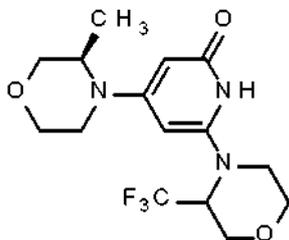
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 3 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridilo)-3-metilmorfolina (400 mg, 1,4 mmol) y 3-(trifluorometil)morfolina (330 mg, 1,68 mmol), para proporcionar el producto (330 mg, 58 %). MS ES+ m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

45

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

50



55

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)morfolina (350 mg, 0,87 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (200 mg, 65 %). MS ES+ m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

Ejemplo 43-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,9-9,6 (br, s, 1H), 5,62 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,15 (br, s, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,91-3,86 (m, 2,3H), 3,67-3,58 (m, 3H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 3H), 3,17 (q, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,06 (d, 3H). MS ES+ m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 43-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

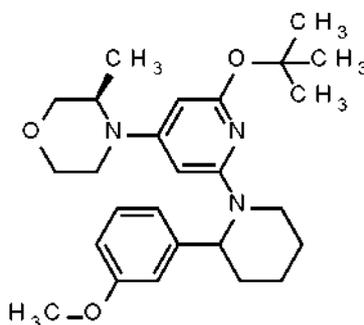
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,9-9,6 (br, s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,15(br, s, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,91-3,86 (m, 3H), 3,68-3,57 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,286 (s, 1H), 3,17 (q, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 1,06 (d, 3H). MS ES+ m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo intermedio 39

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(3-metoxifenil)-1-piperidil]-4-piridil]-3-metil-morfolina

15



20

25

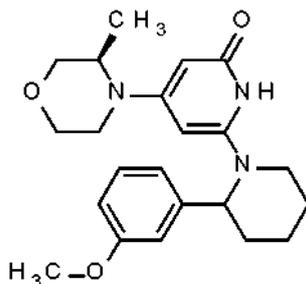
30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se agitó durante 4 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridil)-3-metil-morfolina (500 mg, 1,7 mmol) y 2-(3-metoxifenil)piperidina (404 mg, 2,11 mmol), para proporcionar el producto (460 mg, 61 %). MS ES+ m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44

35

6-[2-(3-metoxifenil)-1-piperidil]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

40



45

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(3-metoxifenil)-1-piperidil]-4-piridil]-3-metil-morfolina (460 mg, 1 mmol) para proporcionar el producto como una mezcla diastereomérica (390 mg, 98 %). MS ES+ m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos isómeros.

55 Ejemplo 44-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7,20 (t, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 3H), 5,21 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,28 (br dd, 1H), 3,92 (br d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 3H), 3,16 - 3,03 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 4H), 0,89 (d, 3H). MS ES+ m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60

Ejemplo 44-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida:

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 3H), 5,22 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,56 (br t, 1H), 3,92 (br dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 3H), 3,54 (dt, 1H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,73 (br dd, 4H), 1,19 (d, 3H). MS ES+ m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

Ejemplo intermedio 40

4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

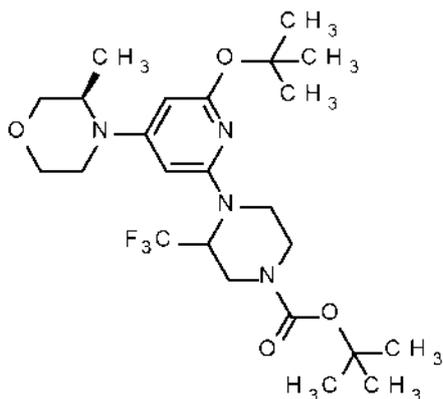
5

10

15

20

25



30

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo intermedio 9, excepto que la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 3 h, a partir de (3R)-4-(2-terc-butoxi-6-cloro-4-piridilo)-3-metilmorfolina (200 mg, 0,7 mmol) y 3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (214 mg, 0,84 mmol), para proporcionar el producto (150 mg, 43 %). MS ES+ *m/z* 503 [M+H]⁺.

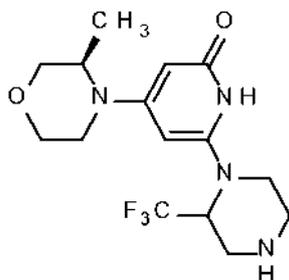
Ejemplo intermedio 41

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,6 mmol) para proporcionar el producto (150 mg, 72 %). MS ES+ *m/z* 347 [M+H]⁺.

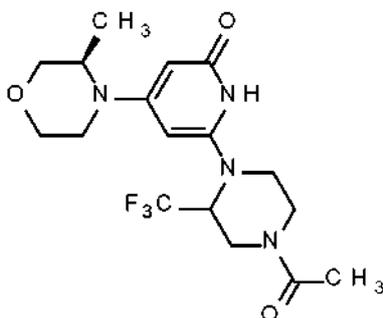
Ejemplo 45

6-[4-acetil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona

55

60

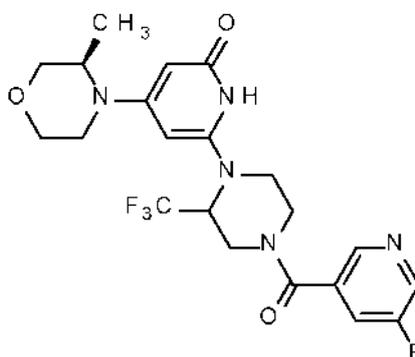
65



Se añadieron cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,53 mmol) y Et₃N (0,1 ml, 0,7 mmol) a una solución de 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona (100 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en EtOH (1 ml) y se añadió metilamina 3 M en EtOH (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto (60 mg, 53 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,77 (br, s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,33 (bs, 1H), 3,90-3,86 (m, 4H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,10-1,08 (m, 3H). MS ES+ *m/z* 389 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

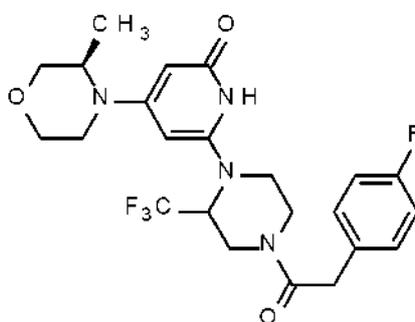
6-[4-(5-fluoropiridin-3-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



A una solución agitada de 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona (100 mg, 0,3 mmol) y ácido 5-fluoropiridin-3-carboxílico (45 mg, 0,32 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol) y T3P (0,17 ml, 0,58 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto (30 mg, 22 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) VT at 90 °C: δ 9,40 (br, s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,40 (br, s, 1H), 4,31 (br, s, 1H), 3,93-3,67 (m, 4H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,34-2,23 (m, 3H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 3H). MS ES+ *m/z* 470 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

6-[4-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, reemplazando el ácido 5-fluoropiridin-3-carboxílico con ácido 2-(4-fluorofenil)acético (49 mg, 0,32 mmol) para proporcionar el producto (40 mg, 28 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) VT 90 °C: δ 9,40 (br, s, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,06 (t, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,34 (br, s, 1H), 4,46 (br, s, 1H), 4,00-3,86 (m, 4H), 3,76-3,60 (m, 4H), 3,48 (t, 1H), 3,34-3,03 (m, 5H), 1,09 (t, 3H). MS ES+ *m/z* 483 [M+H]⁺.

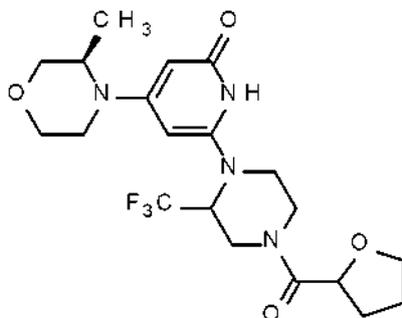
Ejemplo 48

4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 49, reemplazando el ácido 5-fluoropiridin-3-carboxílico por ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico (36 mg, 0,32 mmol). La purificación mediante SFC proporcionó dos productos.

25 Ejemplo 48-1, Primer isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida (10 mg, 8 %):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) VT at 90 °C: δ 9,40 (br, s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,34 (br, s, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,49 (br, s, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,34-3,17 (m, 3H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 3H). MS ES+ *m/z* 445 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 48-2, Segundo isómero en eluir, con configuración absoluta desconocida (15 mg, 12 %):

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) VT at 90 °C: δ 9,45 (br s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,34 (br, s, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,49 (br, s, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 3H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 3H). MS ES+ *m/z* 445 [M+H]⁺.

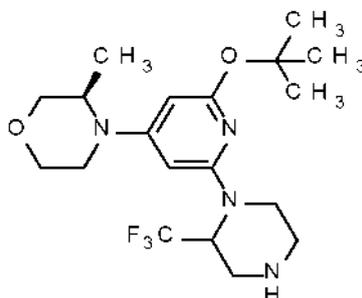
35

Ejemplo intermedio 42

40

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

45



50

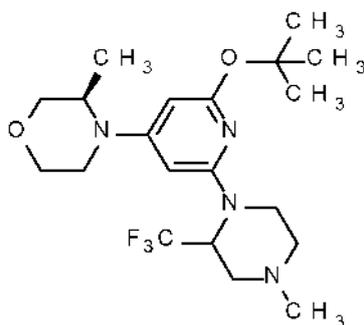
55 Se añadió hidruro de litio y aluminio (56 mg, 1,5 mmol) a una solución de 4-[6-terc-butoxi-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-2-piridil]-3-(trifluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,5 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con Na₂SO₄ sat. ac. y EtOAc. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto (120 mg, 60 %). MS ES+ *m/z* 403 [M+H]⁺.

60

Ejemplo intermedio 43

(3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[4-metil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina

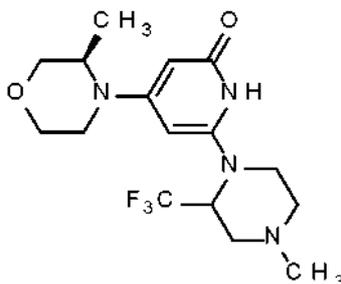
65



5
10
15 Se añadió Formaldehído ac. al 37 % (0,05 ml, 0,56 mmol) y ácido acético (0,03 ml, 0,56 mmol) a una solución de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (75 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 min se añadió NaBH₃CN (35 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto como un sólido (30 mg, 38 %). MS ES+ *m/z* 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

25 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-metil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona



30
35
40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10, a partir de (3R)-4-[2-terc-butoxi-6-[4-metil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-piridil]-3-metil-morfolina (60 mg, 0,14 mmol) para proporcionar el producto (25 mg, 48 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,33 (br, s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 3,87-3,66 (m, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,33-3,17 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,10-1,07 (m, 3H). MS ES+ *m/z* 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

Ensayo bioquímico con Vps34

50 Se prepararon series de dilución de los compuestos de la invención en DMSO a 100 veces la concentración final del ensayo ($n_1=n_0/3$ en 10 puntos). Los compuestos se diluyeron adicionalmente a 4 veces la concentración de ensayo en tampón de ensayo (tampón Q de Life Technologies, PV5125, diluido 5 veces suplementado con DTT 2 mM y MnCl₂ 2 mM). Se añadieron 2,5 μl de los compuestos diluidos a una placa de ensayo de 384 pocillos seguidos de 2,5 μl de enzima Vps34 16,5 nM (Life Technologies, PV5126). La enzima y los compuestos se preincubaron a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadieron 5 μl de mezcla de sustrato que contenía ATP 20 μM (Life Technologies, PV3227) y sustrato PI:PS 200 μM (Life Technologies, PV5122) en tampón de ensayo a los pocillos que contenían compuesto y enzima. La mezcla se realizó pipeteando varias veces. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, 5 μl de mezcla de detección de parada, preparada como se describe en las instrucciones del kit de ensayo de quinasa Adapta (Life Technologies, PV5099) que contenía anticuerpo Eu-anti-ADP Adapta (2,3 nM), trazador de ADP Alexa Fluor 647 (9 nM) y EDTA (30 mM) en tampón TR-FRET, se añadió para inactivar la reacción. La mezcla se realizó pipeteando varias veces. Después, la placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 30 min y se leyó con el lector de microplacas Artemis. Se calculó el por ciento de inhibición de los compuestos en comparación con las muestras de control tratadas con DMSO. Mediante el uso del programa informático Dotmatics se ajustó la concentración del compuesto frente al por ciento de inhibición para generar los valores de CI₅₀.

ES 2 821 400 T3

Los compuestos de ejemplo inhibieron eficazmente Vps34 y los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1 (Mediana de CI₅₀ µM de Adapta).

Tabla 1. Mediana de los valores de CI₅₀ para el ensayo con Vps34

	Compuesto de ejemplo	Mediana de CI ₅₀ µM de Adapta		Compuesto de ejemplo	Mediana de CI ₅₀ µM de Adapta
5					
	1	0,05		23	0,03
10	2	0,1		24	0,03
	3	0,2		24_1	0,01
	4	0,05		24_2	0,2
15	5	0,2		25	0,004
	6	0,2		25_1	0,002
	7	0,004		25_2	0,08
20	8	0,05		26	0,06
	9	0,02		26_1	0,04
	10	0,4		26_2	0,3
25	11	0,09		27	0,4
	11_1	0,2		28	0,4
	11_2	0,3		29	0,2
30	12	0,09		30	0,008
	12_1	0,2		31	0,3
	12_2	0,2		32	0,006
35	13	0,02		33	0,03
	13_1	0,06		34	0,1
	13_2	0,1		35	0,009
40	14	0,04		36	0,02
	14_1	0,02		36_1	0,01
	14_2	0,05		36_2	0,02
45	15	0,06		37	0,02
	15_1	0,2		38	0,05
	15_2	0,2		38_1	0,05
50	16	0,04		38_2	0,2
	16_1	0,03		39	0,05
	16_2	0,08		40	0,1
55	17	0,01		40_1	0,1
	17_1	0,02		40_2	0,1
	17_2	0,006		39	0,05
60	18	0,06		40	0,1
	18_1	0,07		40_1	0,1
	18_2	0,02		40_2	0,1
65					

Compuesto de ejemplo	Mediana de CI50 μ M de Adapta	Compuesto de ejemplo	Mediana de CI50 μ M de Adapta
19	0,1	41	0,01
19_1	0,3	42	0,03
19_2	0,3	43_1	0,003
20	0,2	43_2	0,1
20_1	0,06	44_1	0,001
20_2	0,2	44_2	0,006
21	0,06	45	0,003
21_1	0,1	46	0,005
21_2	0,3	47	0,006
22	0,06	48_1	0,01
22_1	0,04	48_2	0,02
22_2	0,1	49	0,03

Ejemplo 51

Ensayo de autofagia de detección de alto contenido

Se usaron células de osteosarcoma humano (HOS) que expresan de forma estable una proteína verde fluorescente (GFP) etiquetada con LC3 (GFP-LC3) para determinar el efecto inhibitorio sobre la autofagia de compuestos patentados. Con este fin, se activó la autofagia mediante el uso del inhibidor de mTOR KU-0063794 a 500 nM en presencia de Bafilomicina A1 (Sigma-Aldrich) a 5 nM. En breve, las células se sembraron durante la noche en placas de 96 pocillos de fondo transparente en medio modificado con alto contenido de DMEM (Hi-Clone Cat # SH30285.01). Al comienzo del experimento, el medio se retiró y se reemplazó con medio fresco que contenía el inhibidor de mTOR, Bafilomicina A1 y el vehículo o un compuesto de prueba como se indicó. Después de 6 horas se retiró el medio, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo y se fijaron con paraformaldehído al 4 % durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las células se lavaron dos veces con PBS enfriado con hielo antes de añadir Hoechst 33342 a 1 μ g/ml en PBS para la tinción nuclear. Después de la incubación durante la noche a 4 °C, las células se lavaron una vez con PBS para eliminar el exceso de colorante y se añadieron 100 μ l de PBS a cada pocillo. Las imágenes se adquirieron con un aumento de 20x, 6 imágenes por pocillo, mediante el uso del microscopio automático ImageXpress (Molecular Devices Inc.) y se analizaron con el programa informático MetaXpress para identificar los focos de LC3-GFP. Se usaron valores de área de focos por célula para generar curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de CI50 mediante el uso del análisis de ajuste no lineal en el programa informático GraphPad Prism.

Los compuestos de ejemplo analizados inhibieron eficazmente la autofagia en células HOS. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2 (Mediana de CI₅₀ μ M HOS-LC3).

Tabla 2. Mediana de los valores de CI₅₀ para el ensayo con Vps34 y la autofagia en el ensayo de células HOS.

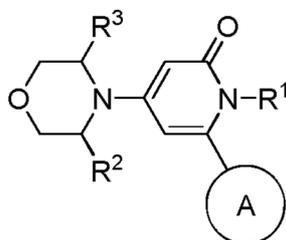
Compuesto de ejemplo	Mediana de CI50 (μ M) en Ensayo celular
1	5
3	13
4	9
5	15
6	5
7	0,5
8	10

ES 2 821 400 T3

	Compuesto de ejemplo	Mediana de CI50 (μM) en Ensayo celular
	9	2
5	13	2
	16	0,3
	17	0,1
10	17_2	0,3
	18_2	1
	24_1	1,4
15	25	0,02
	25_1	0,03
	26_1	0,2
20	30	0,6
	32	0,3
	35	0,7
25	36	0,03
	36_1	0,4
	36_2	0,7
30	37	0,3
	41	0,08
	43_1	0,03
35	44_1	0,2
	45	0,1
40	47	0,09

REIVINDICACIONES

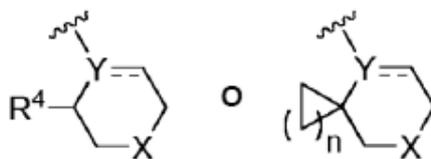
1. Un compuesto de la Fórmula (I)



I

en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquiloC₁-C₃ y alquiloC₁-C₃; A representa



en donde

X representa CH₂, S, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵, NCOR⁹, NCOCH₂R⁹, O, o un enlace;

Y representa N, CH o C;

n se selecciona de 1, 2, 3 y 4;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, COR⁶, alquiloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, heterocicliloC₃-C₆, cianoalquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁷;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, fluoroalquiloC₁-C₃, alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃ y cicloalquiloC₃-C₆;

R⁶ se selecciona de alcoxiC₁-C₃, N-alquilaminoC₁-C₃, N,N-dialquilaminoC₁-C₃, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo y 1-azetidínilo;

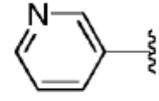
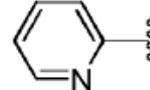
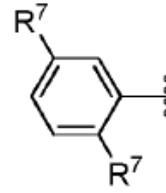
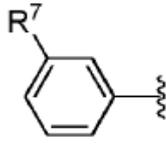
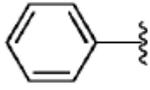
R⁷ se selecciona de alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₆, alcoxiC₁-C₃alquiloC₁-C₃, haloalquiloC₁-C₃, halógeno, N-alquilaminoC₁-C₃, N,N-dialquilaminoC₁-C₃, haloalcoxiC₁-C₃ y alcoxiC₁-C₃;

R⁹ se selecciona de alquiloC₁-C₃, alcoxiC₁-C₃, cicloalquiloC₃-C₆, heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸;

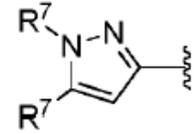
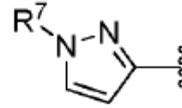
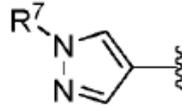
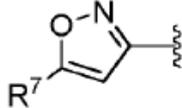
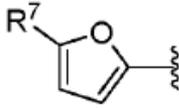
R⁸ se selecciona de halógeno, haloalquiloC₁-C₃ y alquiloC₁-C₃; y sales, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁹ se selecciona de alcoxiC₁-C₃, heterociclilo, fenilo y un heteroarilo monocíclico, en donde dicho heterociclilo, dicho fenilo y dicho heteroarilo monocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o dos R⁸.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ se selecciona de

5

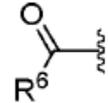
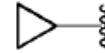
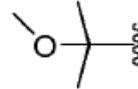
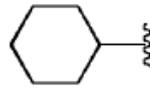
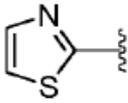


10

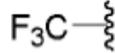


15

20



25



7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X representa un enlace.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X representa CH₂, SO, SO₂, NR⁵, NCOR⁵, NCOR⁹, NCOCH₂R⁹ u O; y R⁵ es alquilo_{C1-3}.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo; y A representa

35

40

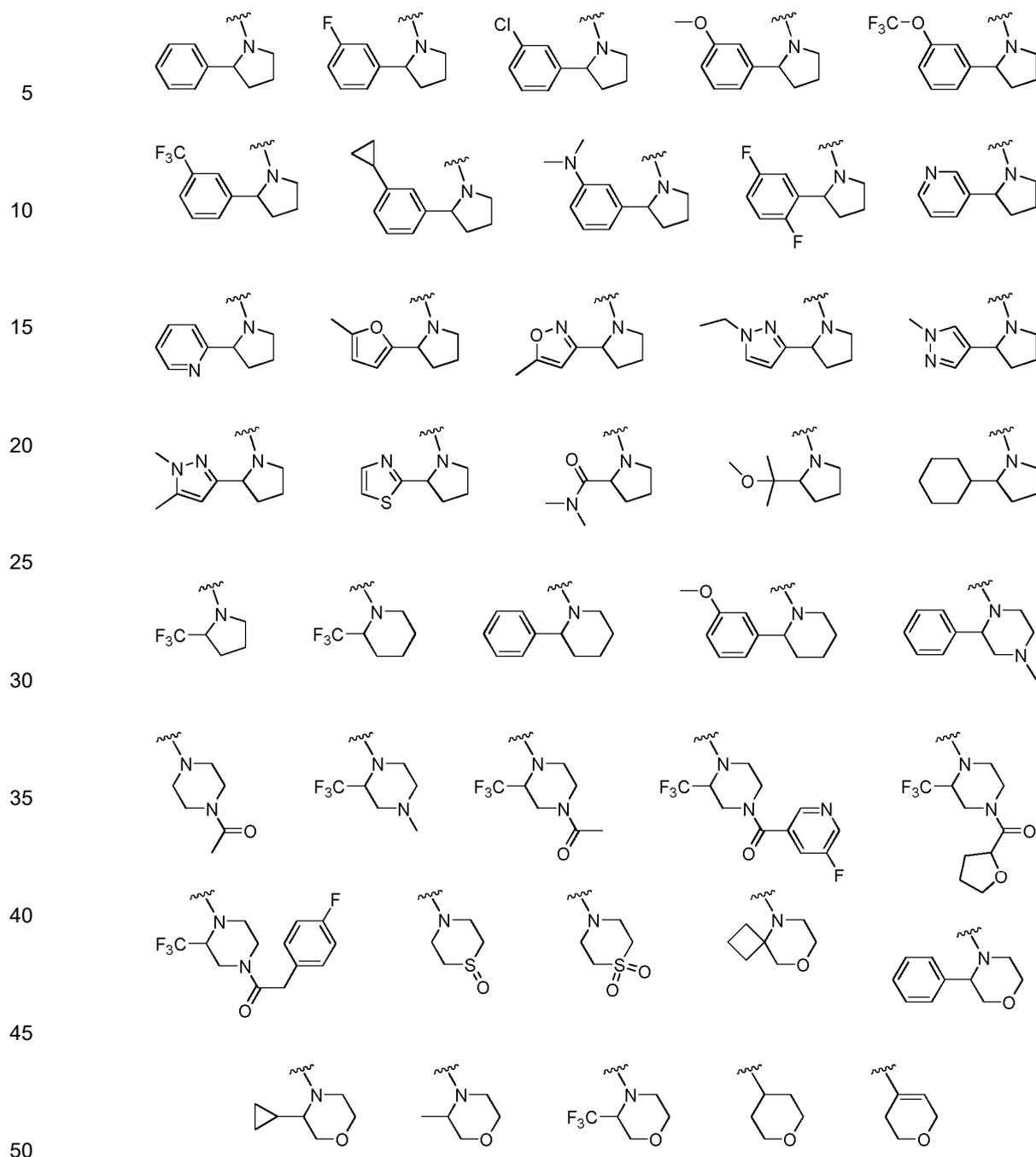
45

50

55

60

65



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, dicho compuesto que se selecciona de:

- 55
- 4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 1-metil-4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-2-ona;
 4-morfolino-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-morfolino-6-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
- 60
- 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-tetrahidopiran-4-il-1H-piridin-2-ona;
 6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
 N,N-dimetil-1-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-oxo-1H-piridin-2-il]pirrolidin-2-carboxamida;
- 65
- 6-[2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
 6-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;

- 6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
5 6-[2-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
10 6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[2-[3-(dimetilamino)fenil]pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;
15 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-fenilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-oxo-1,4-tiazinan-4-il)-1H-piridin-2-ona;
6-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
20 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
25 6-[2-(3-ciclopropilfenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-ona;
6-[2-(5-metilisoxazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
1-metil-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-2-ona;
30 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(8-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il)-1H-piridin-2-ona;
6-[2-(3-metoxifenil)-1-piperidil]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[4-acetil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[4-(5-fluoropiridin-3-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
6-[4-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-ona;
35 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona;
4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-metil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-ona; y
sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de estos.
- 40 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento del
45 cáncer.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de la diabetes.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
50 reivindicaciones 1 a 10, y un diluyente, portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
55 acuerdo con la reivindicación 1, y otro agente anticancerígeno seleccionado de agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados de camptotecina anticancerígenos, agentes anticancerígenos de origen vegetal, antibióticos, enzimas, complejos de coordinación de platino, inhibidores de tirosina quinasa, hormonas, antagonistas de hormonas, anticuerpos monoclonales, interferones y modificadores de la respuesta biológica.